

Travail du Laboratoire de la Clinique gynécologique de l'Hôpital Broca
Service du Professeur P. MOCQUOT

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

No 608

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

France SAULNIER

Née le 30 septembre 1912, à Paris

Externe des Hôpitaux

DÉVELOPPEMENT HORMONAL
DE L'APPAREIL GÉNITAL

PAR LES
ESTERS DE TESTOSTÉRONE

Président : M. P. MOCQUOT, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1938

80a

Travail du Laboratoire de la Clinique gynécologique de l'Hôpital Broca
Service du Professeur P. MOCQUOT

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

France SAULNIER

Née le 30 septembre 1912, à Paris

Externe des Hôpitaux

DÉVELOPPEMENT HORMONAL
DE L'APPAREIL GÉNITAL
PAR LES
ESTERS DE TESTOSTÉRONE

Président : M. P. MOCQUOT, Professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

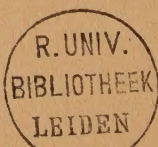
PARIS. 1938

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'assistance médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LARDENNOIS.... Pathologie chirurgicale.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
VALLERY-RADOT		VELTER.	
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA TANTE

AUX MIENS

A TOUS MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR P. MOCQUOT

Professeur de Clinique gynécologique
Chirurgien de l'Hôpital Broca

*Avec notre très profonde reconnaissance
pour l'enseignement précieux que nous
avons reçu dans son Service et toute notre
gratitude pour l'honneur qu'il nous a fait
en acceptant de présider cette thèse.*

A M. LE DOCTEUR R. MORICARD

**Chef de Laboratoire de la Faculté de Médecine de Paris
Attaché médical à la Clinique Gynécologique de l'Hôpital Broca**

*Il nous a inspiré cette thèse et a guidé
tout notre travail.*

*Il nous a fait comprendre tout l'intérêt de
la physiologie hormonale.*

*En témoignage de bien sincère reconnais-
sance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX.

Stage :

M. LE PROFESSEUR CUNÉO
M. LE PROFESSEUR CARNOT
M. LE PROFESSEUR LAUBRY

Externat :

M. LE DOCTEUR MONBRUN
M. LE DOCTEUR FAROY
M. LE DOCTEUR P.-P. LÉVY
M. LE PROFESSEUR OMBRÉDANNE
M. LE DOCTEUR RIBADEAU-DUMAS
M. LE DOCTEUR BRODIN
M. LE PROFESSEUR MOCQUOT
M. LE DOCTEUR CLEISZ

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDÉ
DANS NOS RECHERCHES

Nous tenons à remercier tout particulièrement :

M. LE DOCTEUR P. R. BIZE

Qui a bien voulu nous accueillir à sa consultation d'Endocrinologie des Enfants-Malades et nous a communiqué une partie des observations publiées dans ce travail.

DÉVELOPPEMENT HORMONAL DE L'APPAREIL GÉNITAL PAR LES ESTERS DE TESTOSTÉRONE

INTRODUCTION

Nous apportons dans cette thèse les premières observations cliniques de développement du tractus génital provoqué par l'injection d'esters de testostérone. Ces résultats ont été obtenus en 1936 et publiés en 1937 par MM. Moricard et Bize et par nous-même à la Société de Pédiatrie. Les premières communications faites sur la testostérone avaient été publiées par MM. Mocquot et Moricard à la Société de Gynécologie en décembre 1936 et avaient porté sur certaines indications du traitement par la testostérone en Gynécologie et en Urologie.

On sait que l'étude hormonale de la fonction sexuelle a été faite pour la première fois par Brown-Séquard en 1895. A la suite d'un traitement à base d'extraits testiculaires fait sur lui-même, il admit que les glandes génitales sécrètent une substance qui, passant dans la circulation sanguine, agit sur le système nerveux. Il posait ainsi les bases de la notion d'hormone.

Les recherches multiples qui depuis 40 ans ont été faites sur la fonction sexuelle ont abouti à l'isolement de l'hormone sécrétée par le testicule ; la synthèse en a été réalisée par Ruzicka en Suisse et par Girard en France.

Nous avons pu disposer pour nos recherches d'une im-

portante provision de testostérone synthétique qui nous a été fournie par les laboratoires Roussel (Stérandryl).

Nous avons traité des enfants atteints de syndrome adiposo-génital avec insuffisance de développement des organes génitaux externes et provoqué dans ces conditions le développement de l'appareil génital et l'apparition des caractères pubertaires.

Nous avons, d'autre part, précisé les indications des esters de testostérone en thérapeutique gynécologique.

Les doses utilisées en pédiatrie se sont montrées élevées. Les études faites sur la folliculine avaient permis de préciser la posologie des hormones sexuelles. On sait que chez la femme adulte ovariectomisée, il faut injecter des doses de l'ordre de 30 milligrammes de benzoate de folliculine pour provoquer artificiellement un développement de la muqueuse utérine suivi de menstruation.

Chez l'enfant il faut utiliser, pour provoquer un développement de l'appareil génital, des doses de l'ordre de 200 à 300 milligrammes d'esters de testostérone, ce qui représente des doses environ 10 fois plus fortes que celles de folliculine utilisées dans des conditions analogues.

L'importance de ces quantités oblige à quelques réserves quant à la généralisation de cette posologie.

Malgré cette réserve l'introduction des esters de testostérone dans la thérapeutique est une des acquisitions les plus importantes de l'hormonothérapie sexuelle.

I

Historique.

Les problèmes d'hormonologie sexuelle ont leur origine dans les travaux de Brown Séquard.

On sait que, en 1896, Brown Séquard admit que les testicules sécrètent une substance chimique qui, passant par voie sanguine, agissait à distance sur le système nerveux.

A cette même époque, les travaux de Laguesse démontraient l'existence de glandes endocrines caractérisées par une glande n'ayant pas de canal excréteur mais pourvue par contre d'une vascularisation remarquable.

Prenant, étudiant l'histologie du corps jaune et constatant sa riche vascularisation, admit que le corps jaune est une glande endocrine et pensa qu'il devait jouer un rôle dans la gestation.

Bouin et Ancel, en étudiant la glande interstitielle de l'ovaire et du testicule attribuèrent à la glande interstitielle du testicule une fonction endocrinienne et lui donnèrent le nom de glande diastématique.

1^o LES DONNÉES DE LA CASTRATION.

La notion de fonction endocrinienne du testicule étant admise il fallait en faire la preuve et prouver par quel mode s'accomplissait le fonctionnement de la glande génitale.

A partir de 1911, Pézard et Caridroit ont étudié les modi-

fications post-castrales chez les oiseaux. On peut résumer ainsi leurs principaux résultats.

Chez le coq castré ou chapon, si la castration a été faite de façon précoce, avant la puberté, la crête et les barbillons restent petits et pâles, l'instinct sexuel, l'instinct combattif et le chant n'apparaissent pas. Le plumage est peu modifié quant à la couleur et la forme des plumes et offre l'aspect du plumage du coq normal.

Un fait est fondamental : la régression de la crête chez le castrat.

Si l'on castré, en effet, un coq, après la puberté, la crête et les barbillons régressent, le chant, l'instinct combattif disparaissent, par contre, le plumage conserve l'aspect qu'il avait avant castration.

Si l'on castré des poules : la crête régresse mais surtout, on assiste à des modifications importantes du plumage qui prend un aspect analogue à celui du coq.

Par conséquent, *le castrat, mâle ou femelle a le même aspect morphologique ; partant d'individus de sexes différents on a abouti à un état neutre identique qui est l'expression morphologique de l'espèce.*

Si à un coq castré, on fait des greffes testiculaires, la crête se développe, l'instinct sexuel mâle et le chant réapparaissent. Si, au contraire, à un coq castré, on implante des fragments d'ovaires, la crête se développe peu, mais le plumage est très modifié et prend le type femelle tandis que l'instinct sexuel femelle apparaît.

Si à une poule castrée on fait des greffes d'ovaires, on aboutit à la restauration de la féminité de l'animal et le plumage de type femelle réapparaît, alors que si à une même poule castrée on implante des fragments de testicules le plumage n'est pas modifié. La crête au contraire se développe et prend l'aspect d'une crête de coq.

Chez le rat, ou la souris castrés, les modifications post-castrales furent étudiées par Lœwe. Il démontra que la cas-

tration s'accompagne d'une régression du tractus génital, en particulier des vésicules séminales et de la prostate.

Le développement du tractus génital (vésicules séminales) et des caractères sexuels secondaires (crête) n'entre pas dans le cadre des caractères soumis à l'hérédité mais il dépend de la fonction génitale.

2° LA SUBSTITUTION DE LA FONCTION TESTICULAIRE.

Sous l'influence de Gley, la fonction des glandes endocrines testiculaires fut étudiée, dans la plupart des travaux, avec des greffes d'organes. Le véritable problème est en réalité d'isoler la substance active, l'hormone sécrétée par le testicule.

Il fallait en effet trouver, par quel mécanisme s'accomplissait cette fonction testiculaire endocrinienne et faire la preuve de la sécrétion d'une hormone par le testicule.

Pézarid utilisant des porcs cryptorchides dont les testicules sont uniquement formés de tissu interstitiel (la fonction spermatogénétique étant absolument nulle) arrive à faire un extrait aqueux testiculaire ; cet extrait injecté au chapon faisait croître la crête de l'animal. Ceci démontrait bien la théorie de Bouin qui fait de la glande interstitielle le tissu endocrinien du testicule. Cependant, Pézarid n'a pas cru devoir conclure qu'il avait démontré par ses extractions l'existence de la sécrétion hormonale de cette glande interstitielle.

Sous l'influence de Lœwe et de Funk, les recherches allaient bientôt entrer dans une nouvelle voie extrêmement féconde.

Il convient pourtant d'abord de rappeler les deux tests biologiques qui servaient de base à cette nouvelle expérimentation.

Test de croissance de la crête du chapon.

Test de développement des vésicules séminales et de la prostate du rat castré.

On pourra en effet démontrer l'activité d'un extrait testiculaire, en provoquant le développement de la crête chez le chapon (Funk) ou en provoquant le développement des vésicules séminales et de la prostate chez le rat ou la souris mâles castrés (Løwe).

C'est Løwe qui a découvert en 1927-1928 l'élimination de la folliculine dans les urines de femme ; démontrant ainsi pour la première fois le passage d'une hormone dans l'urine.

Bien que travaillant séparément, Funk et Løwe découvrirent simultanément (1929-1930) l'existence dans les urines de l'homme d'une substance à activité d'hormone mâle.

Løwe fit une publication sous pli cacheté tandis que Funk dans la première publication ouverte sur le sujet prouvait la présence dans l'urine de quantités considérables d'une hormone à propriété physiologique mâle. Il publiait en même temps une technique d'extraction de l'hormone urinaire par le benzène et le chloroforme.

3° ISOLEMENT ET SYNTHÈSE DE L'ANDROSTÉRONE.

En juillet 1931, Butenandt reprend la technique de Funk et peut, grâce à elle en opérant sur dix tonnes d'urine, obtenir 10 milligrammes d'une substance cristallisée dont il prouva l'activité biologique en provoquant la croissance de la crête du chapon. En se basant sur ses études, sur la folliculine et le néoergostérol (formation d'un noyau aromatique par perte de CH_3) il établit une première formule brute : $\text{C}^{19}\text{H}^{30}\text{O}^2$ et en donna une formule développée probable. Il dénomma ce nouveau corps *androstérone*.

Le cholestérol pouvait servir de base à la synthèse de

l'androstérone. Tous les chimistes essayèrent d'oxyder le cholestérol par l'acide chromique mais ils partaient du cholestérol normal et n'obtinrent aucun résultat.

C'est Ruzicka qui en 1934-1935 eut l'idée de partir de l'épi-cholestérol dans lequel la fonction alcool est en position *cis* et non en position *trans* comme dans le cholestérol normal. En oxydant l'épi-cholestérol il put séparer de ses isomères un corps identique à l'androstérone naturelle.

4° ISOLEMENT ET SYNTHÈSE DE LA TESTOSTÉRONE.

À la même époque Laqueur, à Amsterdam, isolait l'hormone mâle active à partir d'extraits testiculaires. Il s'inspirait des recherches antérieures faites sur les hormones femelles et en particulier sur la folliculine. Partant de l'hypothèse d'une hormone testiculaire ayant les mêmes caractères physiques de solubilité que la folliculine il arriva à isoler une dicétone cristallisée qu'il appela : *testostérone*.

La synthèse de ce nouveau corps à partir du cholestérol normal est infiniment plus facile que celle de l'androstérone.

Lors de la publication de Laqueur, Ruzicka était en train de réaliser la synthèse de la testostérone.

En France, Girard en 1936, réussissait à faire la synthèse de la testostérone (Roussel, Académie de Médecine).

5° ETUDE DE L'ACTIVITÉ DES ESTERS DE TESTOSTÉRONE.

On se demanda alors si, l'estérification de l'hormone mâle n'augmenterait pas son activité. On savait que, la folliculine benzoylée donne une substance plus active que la folliculine $C^{18}C^{24}O^2$. La préparation du benzoate de testostérone entreprise la première n'aboutit qu'à un corps d'activité médiocre (Parkes). En essayant de préparer systé-

matiquement une série d'esters de testostérone on arriva à obtenir des substances ayant une activité physiologique très supérieure à celle de l'hormone libre. L'activité de l'acétate et du propionate de testostérone sont, en particulier, remarquables.

Tschopp dans une étude parue en 1936, après avoir donné une vue d'ensemble des produits considérés comme hormones mâles conclut ainsi : il est démontré de façon certaine qu'il existe des substances de constitution et de formule connues qui présentent les propriétés physiologiques de l'hormone mâle comme il en existe présentant celle de l'hormone femelle.

Dans toute cette série la forme la plus active d'hormone libre est la testostérone, par contre l'hormone pure est moins active que certains de ses esters. Et ceci a pris une importance capitale en thérapeutique.

L'étape des recherches physiologiques et de l'expérimentation étant franchie, une autre série de travaux allait commencer qui comprend l'application à la clinique des résultats obtenus au laboratoire.

6^o DÉMONSTRATION DE L'ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE ET POSOLOGIE DE LA TESTOSTÉRONE.

C'est en France que furent faites les premières applications thérapeutiques de la testostérone sous sa forme la plus active : les esters de testostérone.

Elles eurent pour base les recherches déjà réalisées sur la folliculine.

Les essais furent commencés dès 1936 à la consultation d'endocrinologie de la clinique gynécologique de l'hôpital Broca, où furent traitées des femmes ménopausées artificiellement ou spontanément et présentant des troubles sympathiques et urinaires marqués. Les premières publi-

cations des résultats obtenus en gynécologie furent faites en décembre 1936 par MM. Mocquot et Moricard.

En pédiatrie, le traitement fut appliqué à des enfants présentant un retard pubertaire, une puberté anormale ou des phénomènes franchement pathologiques (adiposo-génitaux) les premiers résultats furent publiés en janvier 1937 par MM. Moricard et Bize.

Ils prouvaient que l'injection de 200 milligrammes d'acétate de testostérone est susceptible chez l'enfant atteint de syndrome adiposo-génital de provoquer le développement du pénis et l'apparition des signes pubertaires.

Nous avons participé à l'étude de ces deux groupes de malades et à la publication d'ensemble qui a été présentée en juillet 1937 à la Société de pédiatrie.

D'autres auteurs appliquèrent ensuite cette thérapeutique en particulier MM. Lesné et Launay qui confirmèrent nos résultats ainsi que MM. Villaret et Justin Besançon.

Les indications thérapeutiques furent étendues ensuite à la pathologie génito-urinaire. M. Guy Laroche étudia l'action de ces hormones sur les adénomes prostatiques. Différents ouvrages furent publiés sur cette question : ils n'entrent pas dans le cadre de cette thèse où nous nous proposons uniquement après avoir donné quelques résultats expérimentaux de rechercher quels bénéfices peuvent retirer d'une thérapeutique à base de testostérone les deux sortes de malades dont nous avons parlé précédemment :

- *Femmes présentant des troubles après la ménopause ;*
- *Jeunes garçons dont la fonction testiculaire est anormale ou déficiente.*

Nos acquisitions thérapeutiques ont ainsi apporté une conclusion aux recherches biologiques poursuivies depuis plus de 30 ans sur la fonction testiculaire.

II

Recherches chimiques relatives à l'hormone mâle.

En l'espace de cinq années, la formule chimique des trois principales hormones sexuelles fut mise au point.

En 1930, Butenandt, Doisy, Marrian entreprirent l'étude détaillée de la première hormone cristallisée à partir de l'urine de femme enceinte : la folliculine.

La constatation dans cette formule d'une chaîne à quatre noyaux, rencontrée jusqu'alors seulement dans les stérols et les acides biliaires conduisit Rosenheim et Bernal à supposer que la molécule de folliculine pouvait être un dérivé de la même nature que les stérols.

La première formule fut dégagée par Butenandt à partir de cette hypothèse. Et les recherches secondaires faites sur le corps ainsi défini furent toutes en accord avec elle.

Seul le rapport entre la folliculine et le cholestérol restait à démontrer.

En 1933, l'hormone du corps jaune est prouvée être une dicétone non saturée dont on donne une première formule en accord avec une origine stérolique probable.

En 1934, Butenandt et Fernholz préparent une progestérone synthétique et confirment la formule qui avait été précédemment suggérée pour l'hormone lutéinique.

Entre ces deux dates se placent les principales décou-

vertes relatives à l'hormone mâle analytique ou synthétique.

Ainsi se trouvait constituée une grande famille chimique dérivée d'un corps initial commun : le cholestérol, comprenant non seulement les hormones pures mais toute une série de corps chimiques à activité œstrogène ou androgène plus ou moins dégradée.

Nous allons étudier en détail les principales étapes parcourues avant d'assigner à la testostérone et à l'androstérone leurs formules définitives expérimentalement vérifiées.

En 1931, Butenandt et Tscherning isolent l'androstérone — hormone urinaire même — et dosent l'activité de leur produit grâce à la méthode de Koch, Moore et Gallagher. Ils lui accordent une formule basée sur l'hypothèse suivante :

L'hormone qui contient un groupement cétone et un groupement alcool peut être considérée comme dérivée d'un stérol hydrogéné débarrassé de sa chaîne latérale.

Butenandt propose donc la formule $C_{19}H_{30}O_2$.

FORMULE 1



Mais il n'a à sa disposition que 10 milligrammes de produit et ne peut arriver à prouver le bien-fondé de son hypothèse.

Les recherches allaient être reprises par Ruzicka d'une autre manière et la voie synthétique se montrer plus féconde tout en donnant des résultats concordants.

Ruzicka employa la méthode de Windaus et oxyda par l'acide chromique des dérivés des stérols ; il obtint l'an-

drostérone artificielle prouvant ainsi la parenté indiscutable des stérols et de l'hormone mâle.

Cependant, si l'hormone urinaire était découverte, il était incontestable que l'androstérone et les extraits d'organes ont une activité sensiblement différente en particulier quant au test de la crête du chapon.

C'est pourquoi une conclusion s'imposait : l'androstérone n'est pas l'hormone testiculaire véritable.

Butenandt réussit à préparer des produits analogues à l'androstérone de formule chimique un peu différente : déhydroandrostérone, androstanédiol... sans parvenir cependant par cette voie à la testostérone synthétique.

C'est alors que Ruzicka, Wettstein et Tschopp orientèrent leurs recherches d'un autre côté ; après avoir constaté que les extraits testiculaires sont facilement détruits par ébullition avec des alcalis tandis que l'hormone urinaire résiste à cette ébullition, ils en concluent que si l'hormone testiculaire dérive du cholestérol, elle renferme probablement un groupement cétonique non saturé, expliquant la facilité de cette destruction,

Ils concluent également que si ce fait est exact, l'androstènedione et l'androsténolone (obtenus en dégradant de façon plus ou moins poussée la déhydroandrostérone) font sans doute partie du groupe des hormones testiculaires et que peut-être même, une de ces deux formules représente l'hormone libre.

Or, l'androstènedione (qui contient en $\alpha \beta$ une cétone non saturée) est aussi active que l'androstérone chez le coq et beaucoup plus active chez le rat, mais l'androsténolone (qui possède en position 17 un groupement $\text{O}=\text{C}$) est manifestement plus active encore.

Par conséquent, Ruzicka après avoir préparé synthétiquement une certaine quantité d'androsténolone se met en devoir d'en étudier systématiquement toutes les pro-

priétés, afin de prouver l'identité de ce produit avec l'hormone testiculaire.

Mais à ce moment, Laqueur et ses élèves, à Amsterdam, préparent à partir d'extraits de testiculaires de taureaux une substance cristallisée ayant rigoureusement les mêmes propriétés physiologiques que le produit original.

Or, cette substance oxydée par l'acide chromique présente (David) les mêmes propriétés que l'androsténone.

En comparant le corps cristallisé isolé par Laqueur et l'androsténone par synthèse, l'identité absolue des deux substances vérifiées et la formule chimique de la testostérone se trouva établie.

Butenandt et Hanisch arrivèrent à peu près au même moment à des résultats comparables.

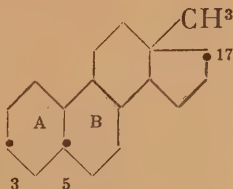
Cependant, comme la méthode de Ruzicka n'avait qu'un faible rendement, Wettstein et Kaegi en partant des mêmes expériences l'améliorèrent d'une façon marquée.

La formule chimique de l'hormone mâle était par conséquent établie de façon certaine et l'on se trouvait en mesure de préparer synthétiquement l'androstérone, la testostérone, ainsi que toute une série de dérivés d'activité comparable.

Etant donné que l'activité physiologique de ces produits est quantitativement inégale, on pouvait se demander quelles relations existaient entre ces degrés d'activité différente et les variations des formules chimiques. Voici brièvement les constatations principales faites sur le sujet (Ruzicka).

Partant de la formule :

FORMULE 2.



on s'aperçut très vite que les changements en 3, 5 et 17, affectent les propriétés physiologiques de façon marquée :

1° par la position dans l'espace des substituants en 3 et 5 ;

2° par la variation des groupements fonctionnels dans les positions 3 et 17 ;

3° plus accessoirement, par l'introduction d'une liaison oléfinique au carbone 5.

La configuration des noyaux A et B est d'une importance primordiale puisque l'activité hormonale des composés du groupe coprostane, où ils sont en position *cis*, est nulle tandis que c'est dans le groupe du cholestane, où ils sont en position *trans*, que l'on rencontre tous les produits actifs.

D'autre part, on sait qu'en partant de l'épicholestérol on obtient un produit beaucoup plus actif que celui à partir du cholestérol normal (légèrement actif cependant) ceci provient de la position différente dans ces deux corps du groupement oxhydryle fixé en 3.

De façon analogue, la configuration stérique du groupement OH en position 17 a une grande importance, et c'est à une configuration de cet oxhydryle spéciale à la testostérone qu'on doit l'activité manifestement plus grande de ce corps.

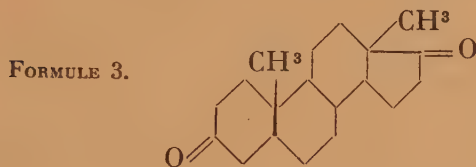
L'importance des principaux éléments de la formule de la testostérone étant établie, on rechercha si des modifications secondaires pouvaient en renforcer l'action et c'est ainsi qu'en estérifiant l'hormone pure on obtint des produits beaucoup plus actifs qu'elle.

Il pouvait être intéressant de se demander quels rapports existent entre les formules chimiques de l'hormone mâle (testostérone) et de l'hormone femelle (folliculine), toutes deux oxycétones tétracycliques non saturées et qu'on peut également obtenir à partir du cholestérol.

Ces relations sont indiscutables et il existe de même des

rapports entre ces formules et celle de l'hormone lutéinique (hormone du corps jaune) ou de corps d'activité encore indéterminée (prégnandiol).

L'androstène 3 17 dione qui n'a pas encore été identifiée dans la nature et dont la formule est la suivante :

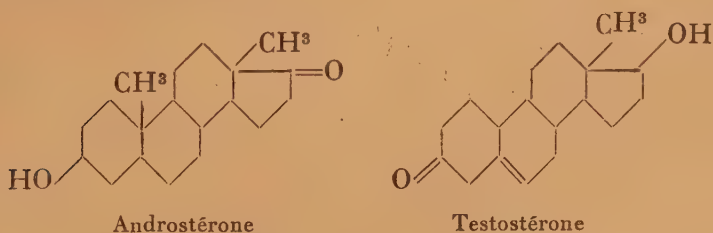


Androstène 3.17 dione

peut être considérée — Ruzicka et Wettstein — comme un intermédiaire entre le cholestérol et les hormones sexuelles ; suivant que l'on modifie un groupement ou un autre on dévie vers l'une ou l'autre de ces formules, car :

la réduction de la double liaison en fonction alcool donne l'androstérone :

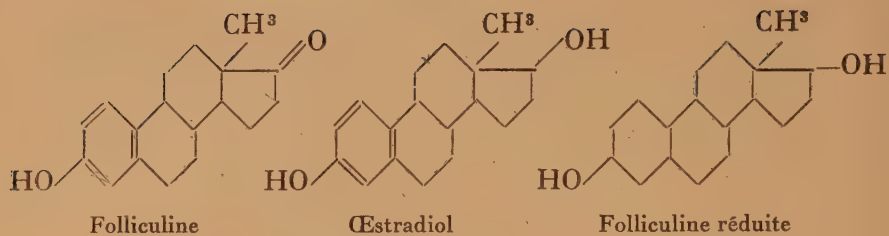
de même, partant de cette même formule de l'androstène 3 17 dione par réduction et désaturation partielle, on retrouve la testostérone :



FORMULE 4.

tandis que la diméthylation et la désaturation plus poussée conduisent à la folliculine.

La folliculine réduite $C_{18}H_{30}O_2$ dépourvue d'action œstrogène, est active à la dose de 8 ou 10 mmgr. sur la crête du chapon (Schœller, Schwenk et Hildebrandt).



FORMULE 5.

De même, l'œstradiol à grande activité femelle peut être dérivé de la testestérone.

Ces constatations prouvent bien la parenté étroite qui unit tous ces corps d'activité physiologique différente mais souvent très grande.

III

Hormone testiculaire : testostérone.

Hormone urinaire : androstérone.

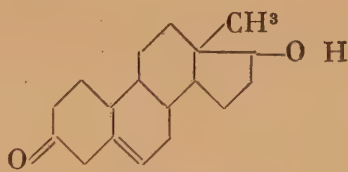
L'étude des hormones mâles a permis de démontrer que les hormones urinaires sont différentes des hormones sécrétées par les parenchymes glandulaires.

On peut conclure que la testostérone, hormone testiculaire, est éliminée dans l'urine sous forme d'androstérone.

Ces deux substances chimiquement différentes ont des activités physiologiques différentes.



Androstérone



Testostérone

FORMULE 4.

La présence de groupements hydroxyle ou cétonique en position 3 ou 17 suivant l'hormone envisagée ; la position stérique des groupements hydroxyles en position 3 (cis ou trans) ainsi que la position mutuelle des noyaux A et B ou l'introduction d'un groupement alcoyle dans la formule a une grande importance.

L'existence de doubles liaisons (testostérone) conditionne l'activité sur le tractus génital du rat.

Au point de vue physiologique on peut comparer l'action de l'androstérone et de la testostérone vis-à-vis des effets de développements :

- 1° des vésicules séminales ;
- 2° de la prostate du rat mâle castré ;
- 3° de la crête du chapon ;
- 4° on peut comparer également l'action de ces deux hormones sur le déclanchement du chant chez le chapon et enfin
- 5° sur le cycle génital de la femelle, chez le rat.

L'androstérone hormone urinaire n'augmente pas le poids des vésicules séminales et de la prostate du rat mâle castré ; elle ne fait pas développer le tractus génital de cet animal. Elle fait croître légèrement la crête du chapon mais n'a aucune action sur le chant de cet animal.

Au contraire, la testostérone agit sur les vésicules séminales et la prostate du rat castré, elle provoque chez le chapon le développement de la crête et l'apparition du chant.

Ces notions sont absolument fondamentales surtout quand on les généralise au mécanisme de l'action des hormones sexuelles.

Parallèlement à ces recherches, Parkes et Deanesly reprennent l'étude de ces deux formes de l'hormone mâle libre chez le rat castré en insistant sur les difficultés techniques à comparer en valeur absolue les résultats obtenus par rapport à des travaux d'auteurs différents.

En étudiant l'augmentation de poids des vésicules séminales, Tschopp trouve que la testostérone est 20 fois plus active que l'androstérone. Butenandt trouve que la proportion n'est que de 1 à 10. Parkes et Deanesly avec le même test trouvent les mêmes résultats que Butenandt.

Brauwmann trouve que :

Une dose de 3 milligrammes d'androstérone est nécessaire pour maintenir un développement normal des vésicules séminales chez de jeunes rats pubères castrés.

Une dose de 0,5 milligrammes de testostérone suffit à obtenir un développement normal du tractus génital de ces animaux.

Brauwmann étudia d'autre part, l'action de la testostérone et de l'androstérone sur le cycle de l'œstrus du rat femelle.

Ihrke et D'Amour avaient trouvé que l'injection d'hormone mâle préparée à partir d'extraits testiculaires de taureaux provoque la suppression du cycle de l'œstrus du rat femelle et cela pendant toute la durée des injections. Ce cycle réapparaît dès la cessation du traitement.

Brauwmann employa dans l'expérience une échelle de concentrations basée sur le fait suivant.

Il faut au moins 3 milligrammes d'androstérone pour troubler ou 4 milligrammes pour supprimer le cycle de l'œstrus du rat femelle.

Pour la testostérone des doses de 0,5 milligrammes suffisent.

Dans de telles conditions, on observe que les femelles recevant par jour de 0,5 à 3 milligrammes de testostérone et de 3 à 5 milligrammes d'androstérone sont en diœstrus le 3^e jour qui suit la première injection et restent ainsi jusqu'au 16^e jour du traitement alors que les témoins conservent un cycle normal.

A la fin de l'expérience un certain nombre d'animaux fut sacrifié et l'examen du frottis vaginal des autres permit de constater un retour à la kératinisation vaginale entre le 4^e et le 8^e jour qui suivirent les injections de testostérone ou d'androstérone.

Quant aux modifications de l'appareil génital des rates sacrifiées, le nombre des animaux était trop petit et les variations individuelles sont trop fréquentes pour qu'on puisse tirer des conclusions précises.

Ainsi donc testostérone et androstérone agissent sur le cycle génital du rat femelle à des doses différentes.

Enfin Robson et Clarke ont recherché l'action de la testostérone et de l'androstérone sur la lactation et ont trouvé que l'injection de testostérone ou d'un de ses esters (propionate) tarit rapidement la sécrétion lactée et cause la mort des petits par inanition et ceci quel que soit le solvant dans lequel l'hormone est administrée.

Au contraire, l'injection de doses équivalentes d'androstérone ne s'accompagne que d'une diminution légère de croissance des jeunes tandis que la sécrétion lactée des rates est conservée.

Il est donc actuellement parfaitement démontré que deux hormones sexuelles mâles : la testostérone et l'androstérone, chimiquement très voisines, ont des activités physiologiques différentes.

On peut conclure que la testostérone (hormone testiculaire) a pour forme d'élimination urinaire l'androstérone qui se trouve avoir perdu certaines activités biologiques de la testostérone.

IV

Testostérone et esters de testostérone.

Les recherches faites sur l'hormone femelle avaient prouvé que certains esters de folliculine sont plus actifs que l'hormone pure lorsqu'on considère leur action sur les caractères sexuels secondaires.

Ces résultats ont conduit à rechercher l'action comparée des différents esters de testostérone.

Miescher, Wettstein et Tschopp d'une part, Parkes et Deanesly de l'autre, étudiant systématiquement la question arrivèrent à des résultats comparables que nous allons brièvement résumer.

Les deux tests habituels ont été employés :

- croissance de la crête du chapon,
- développement du tractus génital du rat castré.

Les premières expériences faites sur les actions comparées de la testostérone et de ses esters avaient donné des résultats paradoxaux en apparence, puisqu'on avait conclu que, si chez le rat castré le test de croissance des vésicules séminales et de la prostate montre une activité de l'hormone libre inférieure à celle de ses esters, chez le chapon au contraire, le test de croissance de la crête mesuré par la méthode planimétrique donne des résultats inverses.

En réalité le paradoxe n'était qu'apparent et les expériences reprises eurent les conclusions suivantes (Gley, Roussel, Paulin).

Les animaux employés la plupart du temps ne sont pas neufs mais ont déjà été utilisés pour d'autres expériences, ils ont été, semble-t-il, sensibilisés à l'action de l'hormone par les traitements précédents.

Mais si l'on prend des chapons castrés depuis suffisamment longtemps, dont la crête a fini sa régression postcastrale et a atteint son état définitif, si l'on utilise d'autre part des animaux neufs, c'est-à-dire n'ayant jamais reçu aucune injection d'hormone, dans ces conditions la testostérone se montre presque inactive.

Si au contraire on injecte la testostérone sous forme d'hormone libre à des coqs dont la crête n'a pas complètement régressé, mais est en voie de régression, après avoir poussé sous l'effet d'un ester de testostérone par exemple, on obtient une restauration de la crête aussi rapide et aussi intense que si l'on injectait un ester.

Les auteurs du travail ajoutent la conclusion suivante :

Si les résultats antérieurs ont pu être obtenus, et si l'on a pu avoir une réponse nette avec la testostérone, c'est que l'expérience était faite avec des animaux ayant déjà été traités plus ou moins longtemps avant les recherches actuelles et donc sensibilisés à l'action de l'hormone.

La question d'antagonisme apparent entre les résultats obtenus par les deux méthodes, étant résolue, on peut schématiser ainsi les données fournies par les différentes expériences.

Lorsqu'on injecte quotidiennement une dose déterminée de testostérone ou d'un de ses esters à des chapons on constate qu'après une phase de croissance, la crête se stabilise à un état de développement intermédiaire ; puis, si l'on augmente la dose quotidienne injectée, la croissance reprend jusqu'à un second palier où elle se stabilise de nouveau.

C'est la différence relative de niveau de ces différents paliers qui a permis de classer la qualité d'action des différents esters et de l'hormone pure et de montrer que la testo-

stérone est moins active que ses esters dont le propionate semble être le plus actif.

Continuant la comparaison, les auteurs recherchèrent dans quel sens les esters étaient plus actifs que l'hormone libre et l'on compara en particulier la longueur des temps pendant lesquels se prolonge l'activité du produit injecté.

Test de la crête du chapon : les esters inférieurs à partir du formiate jusqu'au propionate sont les plus actifs de tous les esters et leur action est d'autant plus prolongée que leur formule contient un nombre d'atomes de C augmenté.

Après avoir passé par un maximum représenté par le propionate, l'intensité d'activité diminue si l'on continue à étudier des esters de plus en plus élevés, et les derniers de la série : palmitate, stéarate, benzoate, sont à peine actifs.

Le test des vésicules séminales du rat castré donne des résultats analogues, en particulier pour le propionate et les esters voisins ; l'action est non seulement plus intense, mais elle se prolonge pendant plusieurs semaines parfois, alors que pour la testostérone, on voit cette action diminuer rapidement et cesser au bout de quelques jours à peine. De ces résultats on peut tirer la conclusion suivante :

L'intensité et la durée d'action de la testostérone est considérablement augmentée par l'estérification. La forme la plus active des esters étant représentée, semble-t-il, par le propionate de testostérone.

Korenchevsky, Dennison et Eldridge ont comparé plus spécialement l'activité du propionate de testostérone et celle de l'hormone libre. Ils ont trouvé que l'activité de l'ester est de beaucoup supérieure à celle de la testostérone et cela est surtout vrai pour les petites doses.

Les différents éléments du tractus génital du jeune rat réagissent d'ailleurs de façon un peu différente et, alors que le propionate agit également sur les vésicules séminales et sur la prostate, la testostérone agit beaucoup plus sur la prostate que sur les vésicules séminales.

Miescher, Wettstein et Tschopp étudièrent de façon systématique les actions de onze esters différents à l'aide des deux tests habituels et trouvèrent que les esters inférieurs sont les plus actifs. Plus la chaîne de C de l'acide estérifié est longue et plus l'action est prolongée ; mais, après un maximum représenté par le propionate, l'intensité d'action décroît rapidement et les derniers éléments sont peu actifs.

Le test du rat sert d'autre part à mesurer la longueur d'action des différents esters. Les résultats sont en accord avec ceux obtenus précédemment ; après un maximum la courbe décroît et l'activité montre une augmentation retardée, un maximum diminué, une durée raccourcie.

Enfin, toujours chez le rat castré, en comparant les augmentations de poids des vésicules séminales et de la prostate dans les différents cas, on trouve que :

avec les esters de testostérone on obtient des vésicules séminales plus lourdes que la prostate, comme c'est le cas chez le rat adulte normal, alors que, avec l'hormone libre les vésicules séminales restent toujours d'un poids inférieur à celui de la prostate comme c'est le cas chez le rat castré ou infantile.

Enfin, lorsqu'on compare le degré d'activité des esters et de la testostérone, vis-à-vis de chacun des deux tests, on trouve que, pour une même dose, l'activité des esters est supérieure chez le rat de la même façon que les extraits testiculaires sont plus actifs. Ceci n'est pas vrai pour l'hormone libre.

Par conséquent, les esters de testostérone sont plus actifs que l'hormone libre et, fait capital, *le propionate de testostérone est la plus active des hormones mâles.*

Testostérone et substances activantes.

Dès leur première publication à propos de la testostérone, Laqueur et ses élèves insistaient sur le fait que des extraits testiculaires ou urinaires faits à l'aide de techniques spéciales, inactifs par eux-mêmes, peuvent augmenter l'activité de la testostérone sur les vésicules séminales et la prostate du rat castré : ils apportaient la notion d'une substance X accroissant de beaucoup l'activité naturelle de l'hormone.

Ce facteur X a été retrouvé par l'école d'Amsterdam dans de nombreux organes et jusque dans le germe du blé.

D'autres recherches ont permis d'isoler, en partant d'une masse importante de substance X, des fractions acides actives dont (si l'on part des testicules de taureau) on peut homologuer l'action à celle de l'acide palmitique quoique, vraisemblablement, l'activateur naturel ne soit pas une substance pure mais soit formé de plusieurs *composants*.

Partant de ces données, divers auteurs se sont attachés à étudier les pouvoirs d'activation des différents acides et à les comparer entre eux.

Des injections de 500 γ de testostérone additionnés de quantités variables d'acides variés, toujours dissous dans 0,5 cm³ d'huile de sésame, montrent que :

- 1° comme activateur, c'est l'acide palmitique qui occupe la première place, tandis que les acides gras saturés ont une action plus faible ;

2° parmi les acides à double liaison les formes trans (élaïdique, brassidique, etc.) sont plus actives que les formes cis (ricinoléique, oléique...).

L'introduction d'un groupe Hydroxyle augmente l'activité de l'acide étudié.

On sait que des expériences antérieures avaient montré une augmentation de l'activité de la testostérone par l'estérification : les auteurs se sont demandé si, lorsque la substance X était un acide gras, il n'agissait pas en transformant localement l'hormone libre en un produit plus actif. Mais ils se sont heurtés à un problème difficile à résoudre car, comment expliquer le fait suivant :

L'acide propionique est très peu actif et l'acide palmitique est au contraire très actif ; alors que le propionate de testostérone est l'ester le plus actif tandis que le palmitate possède une activité presque nulle.

Après avoir étudié l'action des esters d'acides carboniques libres, on fut amené à rechercher les propriétés de leurs glycérides huiles et graisses, voici les résultats obtenus :

On a injecté 50 γ de testostérone dissous dans 0,50 cm³ d'huiles variées.

Dans ces conditions, la testostérone dans l'huile de paraffine est inactive mais retrouve son activité si l'on ajoute de l'acide palmitique.

De même, on trouve que la glycérine est inactive mais que le suint de laine ou l'huile de lin le sont beaucoup moins.

Or, comme les esters des acides gras se montrent à peu près inactifs, Laqueur admet que l'activité des huiles grasses et du suint de laine est conditionnée par une teneur plus ou moins importante en *activateur*, sans qu'on ait encore pu connaître la nature exacte de ce dernier.

La question du véhicule dans lequel est dissoute l'hormone a une grande importance, mais il ne semble pas y avoir de relations entre l'action irritante locale, au point d'injection, et l'activité du produit puisque l'acide palmi-

tique est spécialement bien toléré et est pourtant très actif alors que certains acides étudiés inactifs ou à peu près et que la substance X ont une action irritante locale nette.

Si l'activité du solvant a une importance capitale, la quantité d'huile injectée en même temps que l'hormone, présente un certain intérêt ; Parkes et Deanesly montrent que l'activité de la testostérone varie avec la quantité d'excipient huileux utilisé, dont l'augmentation agit comme « accroissant ». |

Un fait est donc prouvé : la testostérone voit son action renforcée par certains produits substance X, acides gras purs, ou même, parfois, excipient spécial.

D'autre part, on sait que si on laisse s'écouler quelque temps entre la castration des animaux et la première injection d'hormone, le traitement à base de testostérone ou de dérivés analogues, n'a plus aucune activité. Or, l'addition d'un activateur (substance X ou autre) à un quelconque de ces produits, augmente considérablement son action sur le tractus génital (en particulier sur les vésicules séminales) et cela même si on a laissé passer un intervalle de temps assez long avant de commencer l'expérience.

La nature de la substance X étant connue, ou du moins son analogie d'action avec certains produits tels que l'acide palmitique, on pouvait se demander dans quelles conditions elle remplissait son rôle d'activateur. Il est prouvé que, pour être très active, cette substance doit être injectée au lieu même où est faite l'injection d'hormone ; si on injecte séparément les deux corps, mais en des endroits très rapprochés du tissu cellulaire sous-cutané de l'animal, l'action se produit quand même ; si l'on écarte les deux points d'injection, elle est plus faible, mais se produit toujours ; mais si l'on écarte au maximum les deux piqûres, le résultat devient nul et l'action de la testostérone ne subit plus aucun renforcement.

D'où la conclusion : l'activation ne se fait pas à l'endroit

propre d'action de la testostérone, mais localement au lieu même d'introduction de l'hormone.

Notons que le fait de trouver, au niveau même des tissus testiculaires, une certaine quantité d'activateur (substance X) vient confirmer les résultats de ces expériences.

Par conséquent, si l'on injecte au même endroit testostérone et « activateur » on obtient un effet supérieur à celui de l'hormone libre et analogue à celui produit par l'injection d'acétate de testostérone (le propionate restant encore plus actif).

Comme d'autre part, l'action endocrine de l'activateur est nulle par elle-même, comme une réaction chimique extemporanée ne peut expliquer, nous l'avons vu, l'accroissement de l'activité de l'hormone, on peut en conclure que tout se passe comme si l'activateur agissait dans le sens d'une amélioration des conditions d'absorption. L'hormone devient lentement mais complètement utilisable par l'animal, la perte par élimination ou destruction étant bien moindre que lors de l'administration d'hormone libre.

Cependant, il existe une différence capitale au point de vue posologie dans l'administration de l'hormone mâle.

Même si l'on injecte la testostérone avec un activateur, celle-ci, pour être active doit être faite quotidiennement (la quantité de produit injectée étant simplement plus ou moins diminuée, grâce à la présence de l'activateur) tandis que, à dose totale suffisante, on peut, lorsqu'on utilise les esters réduire le nombre des injections.

Les principales recherches sur les activateurs ont porté surtout sur la forme la plus simple de l'hormone : la testostérone.

Mais, on a aussi recherché si l'hormone urinaire pouvait être activée, si les esters eux-mêmes, formes les plus actives, pouvaient voir leur activité encore accrue.

Les expériences faites dans ce but, infirmèrent ces hypothèses : l'androstérone et les esters de testostérone en solu-

tion dans les huiles grasses (forme habituelle des préparations) ne sont pas activés par l'addition d'acides.

Toutefois, lorsqu'on examine l'action de l'acétate de testostérone en solution dans de la glycérine à 50 %, son activité presque nulle atteint les environs de la normale par addition d'acidericinéoléique (Miescher, Wettstein, Tschopp).

La notion d'un activateur admise par Laqueur est très possible. Mais, dans la plupart de ces recherches on raisonne comme si l'hormone cristallisée était la substance qui est active dans l'organisma. Or, on sait que les hormones ont un support protéique qui leur est vraisemblablement spécifique, c'est le cas de la thyroxine qui est liée à la thyroglobuline. L'estérification modifie grandement l'activité de la folliculine cristallisée et de la testostérone. L'activateur est-il réellement une substance ternaire. Nous pensons que pour interpréter le mécanisme des actions hormonales, il faut faire intervenir l'addition ou la combinaison des hormones (Thyroxine, Folliculine, Testostérone) avec les molécules protéiques.

VI

Recherches expérimentales.

Elles sont de deux ordres et comprennent :

- 1° L'étude de l'action des esters de testostérone sur le tractus génital du rat mâle.
- 2° L'étude de l'action des esters de testostérone sur l'antéhypophyse du rat. Cette action se produit aussi bien chez le mâle que chez la femelle.

Cette action a été signalée pour la première fois en décembre 1936 à la Société de Gynécologie par MM. Mocquot et Moricard.

EXPOSÉ DES EXPÉRIENCES

A. — Bases expérimentales relatives à l'action de la testostérone sur l'appareil génital du rat mâle.

La testostérone et ses esters provoquent le développement du tractus génital du rat mâle, et plus spécialement le développement des vésicules séminales et de la prostate.

Au niveau des testicules, après injection de 1 mgr. 5 d'acétate de testostérone faite 6 jours avant de sacrifier l'animal il y a une chute légère du poids.

Ces résultats ont conduit à rechercher si l'action de la

mitosine sérique pouvait empêcher cette régression de poids des testicules. On sait que cette hormone agit tout spécialement sur le tissu interstitiel du testicule et excite la sécrétion hormonale.

Si l'on associe la mitosine sérique et les esters de testostérone on n'obtient pas d'accélération de la spermatogénèse mais un développement plus rapide et plus marqué de la prostate, des vésicules séminales et des canaux déférents ; ceci étant lié à l'excitation de la fonction testiculaire.

I. — Etude expérimentale de l'action de l'acétate de testostérone injecté seul sur le tractus génital du rat.

L'action porte sur le poids des testicules, des vésicules séminales et de la prostate.

EXPÉRIENCE DES 19, 25 JUIN 1936 (1).

Six animaux témoins sont numérotés 1, 2, 3, 4, 5, 6 et pesés le 19 juin. Six animaux sont numérotés 7, 8, 9, 10, 11, 12, pesés également le 19 juin et reçoivent ce jour 1 mgr. 5 d'acétate de testostérone.

Six jours après on sacrifie les 12 animaux ; on les pèse et on pèse les testicules, les vésicules séminales et les prostates.

On examine ensuite histologiquement ces différents organes.

1. Expérience réalisée par M. M. Funk et Matet.

N° des rats	Poids en grammes des rats traités		Poids des testicules (en mgr.)	Poids des vésicules séminales (en mgr.)	Poids des prostates (en mgr.)
	avant	après			
<i>Témoins n'ayant reçu aucun traitement :</i>					
1	40	54	732	16	32
2	46	55	795	10,5	47
3	47	57	1.095	13,5	50
4	52	63	1.263	22,5	49
5	54	58	946	12	37
6	73	82	1.716	36	66
Total	312	370	6.547	109,5	281

Etude histologique des témoins. Coupes N° 3750.

LES TESTICULES :

On ne trouve pas de spermatozoïdes. La lignée spermatique est en voie de différenciation.

LES VÉSICULES SÉMINALES :

On ne trouve pas de signes d'activité sécrétoire.
Les noyaux cellulaires sont médians et cylindriques.

LES PROSTATES :

L'activité sécrétoire est faible et l'on ne trouve pas de distension des tubes glandulaires.

N° des rats	Poids en grammes des rats traités		Poids des testicules (en mgr.)	Poids des vésicules séminalles (en mgr.)	Poids des prostates (en mgr.)
	avant	après			
<i>Rats ayant reçu 1 mgr. 5 d'acétate de testostérone, tués au 6^e jour :</i>					
7	40	50	672	59	85
8	46	59	596	58	73
9	47	60	599	73	168
10	52	65	577	73	109
11	55	65	609	58	98
12	72	82	1.390	100	112
Total	312	381	4.444	421	585

*Etude histologique des rats ayant reçu 6 jours avant
1 mgr. 5 d'acétate de testostérone.*

LES TESTICULES :

Pas de modifications histologiques importantes. La spermatogenèse, en cours, n'a pas été accélérée.

Mitoses réductionnelles normales.

LES VÉSICULES SÉMINALES :

Développement énorme, à la fois musculaire et épithélial, avec très grande activité sécrétoire.

LES PROSTATES :

Développement très marqué avec distension sécrétoire des tubes glandulaires.

En conclusion : développement marqué des vésicules séminales et de la prostate sans dégénérescence évidente des testicules.

*Comparaison des poids des différents organes des animaux
traités et des témoins*

On considérera les poids totaux obtenus en additionnant les poids respectifs donnés pour les 6 animaux d'expérience, d'une part, et pour les 6 témoins, d'autre part.

Rats	Poids en grammes des rats traités		Poids des testicules (en mgr.)	Poids des vésicules séminales (en mgr.)	Poids des prostates (en mgr.)
	avant	après			
Témoins :					
	312	370	6.547	109,5	281
Rats traités :					
	312	381	4.444	421	585

Par conséquent, l'injection de 1 mgr. 5 d'acétate de testostérone à des rats mâles qui sont sacrifiés 6 jours après

l'injection provoque, par rapport à des témoins de même poids total au départ, une *augmentation de poids des vésicules séminales de 109,5 milligrammes à 421 milligrammes ; une augmentation de poids des prostates de 281 à 585 milligrammes*. Au contraire, au niveau des testicules on note une *diminution de poids de 6.547 à 4.444 milligrammes*.

Pour tenter d'annuler la chute de poids testiculaire, on a essayé d'associer un traitement à type hypophysaire de façon à provoquer une excitation de la fonction testiculaire.

II. — Etude expérimentale de l'association Acétate de testostérone et Mitosine sérique.

Les animaux ont été sacrifiés 6 jours après avoir reçu l'injection d'hormone.

Produit injecté	Poids en grammes des rats traités		Poids des testicules (en mgr.)	Poids des vésicules séminales (en mgr.)	Poids des prostates (en mgr.)
	avant	après			
Mitosine sérique.....	210	307	1.197	123	322
Acétate de testostérone..	210	272	779	201	358
Mitosine sérique + acé- tate de testostérone...	210	296	1.077	265	363

Etude histologique de l'action de l'association : *Acétate de testostérone et mitosine sérique.*

A. — *Action de la mitosine sérique seule* (Coupes 3720 à 3728) (environ 100 γ).

I. — SUR LES TESTICULES :

Coupe N° 3720. — Absence de spermatozoïdes.

Spermatocytes en voie de différenciation.

Présence de mitoses de maturation 1 et 2.

Réaction interstitielle faible, sans mitoses.

A plus forte dose on a des mitoses dans le tissu interstitiel, il n'y a pas d'accélération de la spermatogenèse.

Coupe N° 3722. — Même aspect avec en plus un peu de liquide dans quelques tubes séminifères.

II. — SUR LES VÉSICULES SÉMINALES :

Coupe N° 3723. — L'épithélium est haut et on note des signes d'activité sécrétoire marquée. Quelques cellules sont en voie de prolifération.

Le tissu conjonctif présente des signes de congestion intense. Il n'y a pas de spermatozoïdes.

III. — SUR LES PROSTATES :

Coupe N° 3726. — Activité sécrétoire très intense.

Les tubes sont distendus par les substances sécrétées.

B. — *Action de l'acétate de testostérone seul* (Coupes 3730 et 3738).

I. — SUR LES TESTICULES :

Coupe N° 3730. — Pas de spermatozoïdes. Pas de signes dégénératifs.

Présence de mitoses de maturation, différenciation des spermatocytes.

Au niveau du tissu interstitiel on note des cellules très peu volumineuses, moins développées qu'après action de la mitosine sérique.

II. — SUR LES VÉSICULES SÉMINALES :

Coupe N° 3733. — Prolifération intense de l'épithélium et signes de grande activité sécrétoire.

Pas de cellules dans le liquide sécrété.

III. — SUR LES PROSTATES :

Coupe N° 3736. — Très intense activité sécrétoire.

Le noyau des cellules est basal et il n'y a que de rares

mitoses. La zone vacuolaire est facilement visible et il existe une sécrétion abondante distendant les tubes glandulaires.

C. — *Action associée de l'acétate de testostérone et de la mītosine sérique* (Coupes N^{os} 3740 à 3748).

I. — SUR LES TESTICULES :

Coupe N^o 3740. — Pas de spermatozoïdes. Pas de spermatides différenciées.

Présence des mitoses réductionnelles 1 et 2, puis différenciation des spermatocytes.

Au niveau du tissu interstitiel il y a un œdème intense, il n'y a pas de mitoses.

II. — SUR LES VÉSICULES SÉMINALES :

Coupe N^o 3743. — Très intense sécrétion, congestion et arrêt de la prolifération épithéliale.

Pas de spermatozoïdes dans le liquide sécrété.

III. — SUR LES PROSTATES :

Coupe N^o 3746. — Très intense activité sécrétoire.

Zone vacuolaire facilement visible.

Prolifération cellulaire faible.

En résumé :

L'hormone sérique n'a pas d'action sur la spermatogénèse, il y a présence de mitoses réductionnelles et œdème du tissu interstitiel. On peut observer des mitoses dans la glande interstitielle (glande, Diastématique de Bouin).

L'acétate de testostérone n'a pas d'effet dégénératif sur le testicule et l'on note la présence de mitoses réductionnelles.

L'hormone sérique associée à l'acétate de testostérone a une action intense et très marquée sur les vésicules séminales.

L'association n'a pas d'action plus marquée sur le testicule. On note enfin une activité sécrétoire au niveau des vésicules séminales et le passage de liquide testiculaire dans les vésicules et la prostate.

**B. — Bases expérimentales relatives
à l'action de la testostérone
sur l'antéhypophyse de la rate castrée.**

La castration entraîne de profondes modifications au niveau de l'hypophyse. Nous les avons étudiées chez la rate.

Normalement l'aspect d'une coupe d'antéhypophyse est le suivant.

On distingue trois types de cellules :

I. — *Des cellules chromophiles* qui se subdivisent en deux types :

- a) des cellules acidophiles qui se colorent fortement en rouge par la fuschine ;
- b) des cellules basophiles qui se colorent fortement en bleu par le bleu de méthylène.

Les cellules chromophiles ont une zone de Golgi, qui est en général volumineuse et centrale.

II. — *Des cellules chromophobes* qui, d'une façon générale, ne prennent pas les colorants ; leur zone de Golgi est généralement périphérique.

Une coupe histologique d'hypophyse de rate castrée montre l'apparition de volumineuses cellules dont le protoplasme est formé presque exclusivement par une masse colloïde homogène. Le noyau est aplati, excentrique. La zone de Golgi est également excentrique, elle est aplatie et accolée au noyau.

Si l'on injecte à une rate castrée de la folliculine et que l'on examine l'hypophyse de l'animal après plusieurs jours de traitement, il y a disparition des cellules de castration, prolifération des cellules hypophysaires au niveau desquelles on trouve de nombreuses images de mitoses (M. Moricard).

Si l'on injecte à des rates castrées de la testostérone, il y a disparition des cellules de castration. Le cytoplasme des cellules redevient finement granuleux, le noyau redevient central, et la zone de Golgi s'élargit et redevient centrale.

On pouvait, devant de telles constatations, se demander les rapports existant entre les images histologiques trouvées et la charge hormonale de l'hypophyse.

Notre travail a porté sur un lot de 89 rates et de 49 souris.

A. — Nous avons utilisé des *rates adultes castrées*, dont nous avons examiné la *charge hormonale de l'antéhypophyse*.

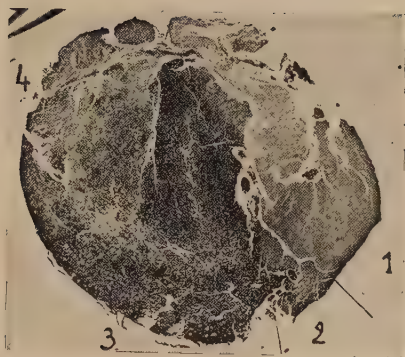
1° avant injection d'acétate ou de propionate de testostérone ;

2° après injection d'esters de testostérone.

B. — Nous avons *implanté l'hypophyse de rates castrées et traitées par les esters de testostérone à des souris impubères de 18 à 21 jours* et étudié les modifications pondérales et histologiques obtenues au niveau des ovaires.

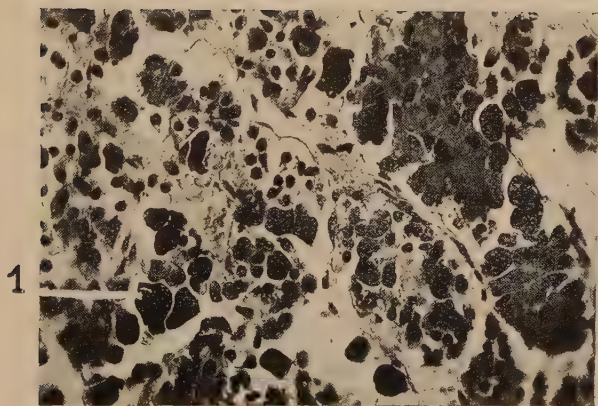
Nous avons dans ces conditions obtenu un *effet de développement folliculaire assez massif sans lutéinisation*.

C. — Nous avons *enfin injecté un extrait aqueux d'hypophyse de rates castrées et traitées par la testostérone à des souris impubères de 18 à 21 jours* et obtenu, dans ces conditions, un *effet de lutéinisation massif* au niveau de l'ovaire des souris.



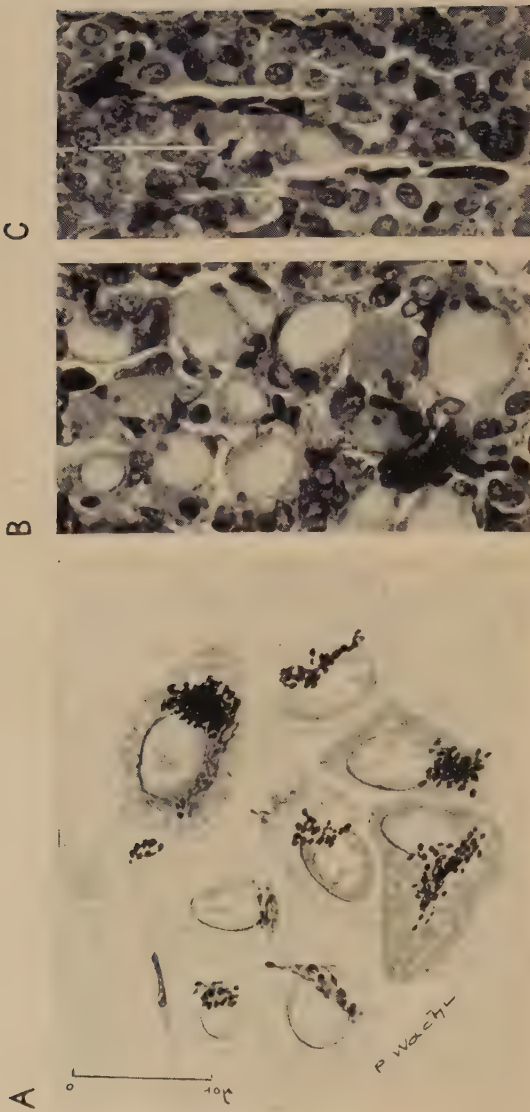
Hypophyse de rat,

1. Lobe nerveux. — 2. Lobe intermédiaire.
3-4. Lobe antérieur.



Hypophyse de femme pendant la grossesse.

1. Cellules acidophiles de la grossesse.



A. Zone de Golgi des cellules antéhypophysaires normales.
 B. Cellules de castration (chez la rate), distension du cytoplasme par la colloïde (cellules en forme de pain à cacheter).
 C. Action des Hormones sexuelles (Folliculine ou testostérone), présence de mitoses et retour à la normale du tissu antéhypophysaire chez la rate castrée.

TABLEAU COMPARATIF DES RÉSULTATS D'ENSEMBLE OBTENUS
EN INJECTANT DES ESTERS DE TESTOSTÉRONE A DES RATES CASTRÉES
(ACTION SUR L'HYPOPHYSE).

Traitement	Aspect hypophysaire	Hypophyse implantée ; effet sur l'ovaire des souris impubères	Hypophyse injectée ; effet sur l'ovaire des souris impubères
Témoins	<i>Coupes</i> 3.970 à 3.973 Aspect de castration	<i>Coupes</i> 5.160 à 5.166 Développement folli- culaire	<i>Coupes</i> 5.170 à 5.174 Lutéinisation massi- ve et développe- ment folliculaire
Acétate de testostérone 100 γ	<i>Coupes</i> 3.974 à 3.977 Modifications relati- ves des cellules de castration	<i>Coupes</i> 3.980, 3.981 Développement folli- culaire	<i>Coupes</i> 4.132 à 4.134 Lutéinisation massi- ve
Acétate de testostérone. 1.500 γ	<i>Coupes</i> 4.254, 4.255 Pas de modifications des cellules de cas- tration	<i>Coupes</i> 4.018 à 4.021 Maturation folliculai- re massive	<i>Coupes</i> 4.258 à 4.260 Follicules et corps jaunes
Propionate de testostérone 100 γ	<i>Coupes</i> 4.120 à 4.122 Peu de modifications des cellules de cas- tration	<i>Coupes</i> 5.329 à 5.331 Développement folli- culaire	<i>Coupes</i> 4.125 à 4.127 Lutéinisation massi- ve.
Propionate de testostérone 1.500 γ	<i>Coupes</i> 4.250 à 4.253 Persistance des cel- lules de castration	<i>Coupes</i> 4.420 à 4.422 Développement folli- culaire sans lutéini- tion	<i>Coupes</i> 4.256, 4.257 Lutéinisation massi- ve.
Résumé		Implantation = Dé- veloppement follicu- laire	Injection = Lutéini- sation

A. — *Le 23 novembre 1936 un lot de rates castrées témoins est sacrifié et leur antéhypophyse est examinée.*

On trouve des cellules de castration en pain à cacheter, de façon uniforme ou prédominant au niveau de la fente hypophysaire.

Il existe, semble-t-il, une relation entre l'envahissement

du tissu hypophysaire par les cellules de castration qui se fait de la fente hypophysaire vers le cortex et le temps écoulé entre la date de la castration et le jour où l'on sacrifie l'animal.

Lorsque l'aspect de castration est partiel, on trouve à l'examen tous les intermédiaires entre les cellules hypophysaires normales et l'aspect de pain à cacheter.

B. — *Expériences avec l'acétate de testostérone.*

I. — *Injection de 100 γ d'acétate de testostérone.*

Le 17 novembre 1936 un lot de rates castrées reçoit 100 γ d'acétate de testostérone en une seule injection.

Le 23 novembre 1936, soit 6 jours après l'injection de 100 γ d'acétate de testostérone, un premier lot de 4 rates est sacrifié et leur hypophyse est examinée (Coupes N^{os} 3974, 3975, 3976, 3977).

L'aspect histologique antéhypophysaire est modifié ; les cellules de castration deviennent rares, dans la plupart des éléments il existe un système vacuolaire qui tend à devenir central. Le protoplasme devient granuleux et le noyau central est souvent vésiculaire. La zone de Golgi devient centrale et le colloïde diminue d'importance au niveau de la fente hypophysaire.

Le 23 novembre également, un 2^e lot de rates ayant reçu 100 γ d'acétate de testostérone est sacrifié et leur hypophyse est implantée à des souris impubères de 17 à 21 jours, pesant 7 gr. environ.

Le 28 novembre, 6 jours après l'implantation, ces animaux sont sacrifiés. On examine alors leurs ovaires (Coupes N^{os} 3980, 3981, 3982, 3983).

Chez l'un d'eux l'ovaire pesait 9 mgr. et contenait 10 à 12 follicules mûrs par section.

Chez un autre l'ovaire pesait 3 mgr. et contenait 8 follicules mûrs par section.

Chez un autre l'ovaire pesait 6 mgr., contenait 13 follicules mûrs par section.

Par conséquent, chez des souris de 7 gr. l'implantation d'une hypophyse de rate castrée ayant reçu 100 γ d'acétate de testostérone entraîne au niveau de l'ovaire un effet de développement folliculaire massif sans lutéinisation.

Toutefois, signalons que chez un des animaux traités, qui avait présenté des phénomènes de suppuration au niveau de la greffe (Coupe N° 3982), l'examen montre un ovaire pesant 3 mgr., contenant 10 follicules mûrs par coupe et 1 follicule hémorragique en voie de lutéinisation.

Enfin, le 23 novembre, un dernier lot de rates ayant reçu 100 γ d'acétate de testostérone est sacrifié et leur hypophyse, broyée dans 2 cm³ d'eau, est injectée à des souris de 7 gr.

Le 28 novembre, 6 jours après l'injection, on examine l'ovaire des souris (Coupes n°s 4131, 4132, 1433) et l'on trouve, suivant les cas, 1 ou 2 follicules hémorragiques par section et même dans un cas jusqu'à 6 corps jaunes et 3 follicules hémorragiques.

II. — *Injection de 1.500 γ d'acétate de testostérone.*

Les animaux reçoivent 500 γ d'acétate de testostérone 3 fois de suite de 2 en 2 jours.

On sacrifie des témoins 4 jours après la dernière injection et on examine leur antéhypophyse. Elle est modifiée mais on retrouve quelques cellules de castration dans la zone corticale (Coupes N°s 4254, 4255).

Quatre jours après l'injection de 1.500 γ d'acétate de testostérone un deuxième lot de rates est sacrifié et leur hypophyse est implantée à des souris impubères de 17 à 21 jours pesant 7 gr. environ.

Cinq jours après l'implantation le vagin des souris s'ouvre d'une façon constante.

Six jours après l'implantation on sacrifie les animaux. On examine alors leurs ovaires (Coupes N°s 4018, 4019, 4020).

On trouve dans un cas 7 follicules mûrs par section.

Dans un autre cas 5 follicules mûrs (la greffe a un peu suppuré).

Dans un troisième cas 5 follicules mûrs et 3 corps jaunes hémorragiques avec un ovocyte au repos à couronne périovocytaire bien conservée.

Enfin, un troisième lot de rates ayant reçu 1.500 γ d'acétate de testostérone est sacrifié et leur hypophyse est broyée dans 2 cm³ d'eau. Le liquide obtenu est injecté par quarts pendant 4 jours de suite à des souris de 7 gr.

Le cinquième jour les animaux sont sacrifiés. On examine leurs ovaires (Coupes 4257, 4258, 4259).

On trouve dans un cas 3 à 4 corps jaunes hémorragiques par section.

Dans un autre cas 3 à 4 follicules mûrs par section et 2 corps jaunes hémorragiques.

Dans un autre cas un effet de lutéinisation massif avec 7 corps jaunes par section.

C. — *Expériences avec le propionate de testostérone.*

I. — *Injection de 100 γ de propionate de testostérone.*

Des rates castrées reçoivent 100 γ de propionate de testostérone en une seule injection.

Cinq jours après l'injection un premier lot de rates est sacrifié et leur hypophyse est examinée (Coupes Nos 4120, 4121, 4122).

Dans un des cas l'hypophyse contient encore un grand nombre de cellules de castration qui n'ont subi que des modifications minimales.

Pour d'autres animaux les cellules de castration ne sont plus qu'en très petit nombre.

Cinq jours après l'injection de 100 γ de propionate de testostérone un deuxième lot de rates est sacrifié et leur hypophyse est implantée à des souris impubères de 17 à 21 jours pesant 7 gr. environ.

Quatre jours après l'implantation on sacrifie les animaux et l'on examine les ovaires (Coupes N^{os} 5329, 5330, 5331).

Les coupes sont mal incluses et ne peuvent être lues.

Enfin un dernier lot de rates ayant reçu 100 γ de propionate de testostérone est sacrifié et leur hypophyse, broyée dans 2 cm³ d'eau. Le liquide obtenu est injecté par quarts pendant 4 jours de suite à des souris de 7 gr.

Quatre jours après la dernière injection les animaux sont sacrifiés et l'on examine leurs ovaires (Coupes 4126, 4127).

On trouve une lutéinisation massive de l'ovaire (7 corps jaunes par section).

II. — *Injection de 1.500 γ de propionate de testostérone.*

Les animaux reçoivent 500 γ de propionate de testostérone 3 fois de suite de 2 en 2 jours.

Les témoins sont sacrifiés 4 jours après la dernière injection. On examine leur antéhypophyse. On trouve une persistance nette des cellules de castration (Coupes N^{os} 4250, 4251, 4252).

Quatre jours après la dernière injection de 500 γ de propionate de testostérone un deuxième lot de rates est sacrifié et leur hypophyse est implantée à des souris impubères de 17 à 21 jours pesant 7 gr. environ.

Six jours après les animaux sont sacrifiés et l'on examine leurs ovaires (Coupes N^{os} 4420, 4421, 4422).

On trouve un développement folliculaire net avec 3 follicules mûrs par section.

Enfin un troisième lot de rates ayant reçu 1.500 γ de propionate de testostérone est sacrifié et leur hypophyse est broyée dans 2 cm³ d'eau. Le liquide obtenu est injecté par quarts pendant 4 jours de suite à des souris de 7 gr.

Le deuxième jour après la dernière injection le vagin des animaux s'ouvre.

Le deuxième jour après la dernière injection les animaux

sont sacrifiés et l'on examine leurs ovaires (Coupes N^{os} 4256, 4257).

On trouve dans tous les cas une lutéinisation massive.

D. — On a recherché dans une dernière série d'expériences les *modifications* que pouvait entraîner au niveau des ovaires de souris impubères l'implantation d'hypophyses de rates castrées non traitées, ou l'injection d'extraits aqueux de tissu hypophysaire de rates castrées non traitées.

Implantation :

Cinq jours après l'implantation d'hypophyse de rate castrée on obtient l'ouverture du vagin. Les animaux sont alors sacrifiés et leurs ovaires examinés (Coupes N^{os} 5160 à 5166).

On trouve de 6 à 10 follicules mûrs par coupe et une fois un follicule hémorragique en voie de lutéinisation.

Si on sacrifie les animaux 6 jours après la greffe on obtient un effet folliculaire massif. Une coupe faite alors au niveau de la greffe permet de constater sa résorption partielle.

Injection :

Après injection de tissu hypophysaire broyé dans 2 cm³ d'eau faite selon la technique habituelle, on examine les ovaires (Coupes 5170 à 5174).

On obtient un effet de développement folliculaire suivi de lutéinisation et il y a de 2 à 8 corps jaunes par section suivant les coupes avec de nombreux corps jaunes hémorragiques.

TABLEAU COMPARATIF DES POIDS DES OVAIRES DES SOURIS
DANS LES DIFFÉRENTES EXPÉRIENCES.

Traitement	Implantation			Injection		
	N° des coupes	Poids	Moyenne	N° des coupes	Poids	Moyenne
Témoins.....	5.160 à 5.166		6,3	5.170 à 5.174		5,34
Acétate de testos- térone 100 γ....	3.980	12		4.132	2,75	
			8	4.133	4,5	2,5
	3.981	4		4.134	1,4	
Acétate de testos- térone 1.500 γ...	4.018	2,7		4.258	2	
	4.019	6,6	4,7	4.259	2	2,4
	4.020	4,2		4.260	3,2	
	4.021	3,7				
Propionate de tes- tostérone 100 γ..	5.329	12,7		4.125	1,65	
	5.330	12,7	10,8	4.126	1,33	2,05
	5.331	7,2		4.127	3,2	
Propionate de tes- tostérone 1.500 γ.	5.325	5,3		5.320	2	
	5.326	10,1	6,6	5.321	2	
	5.327	6		5.322	2,6	2,44
	5.328	6		5.323	3	
				5.324	1,6	

VII

Comparaison des résultats que nous avons obtenus avec ceux des autres expérimentateurs.

A. — *L'action de la testostérone et de ses dérivés sur le tractus génital du rat mâle* a été étudiée par de nombreux auteurs qui ont abouti aux mêmes conclusions que nous et trouvé que l'injection d'esters de testostérone provoque chez le rat un développement manifeste des caractères sexuels secondaires.

Chez les oiseaux, l'action de la testostérone a été étudiée par MM. Bulliard et Ravina qui ont recherché l'action de 10 mgr. de propionate de testostérone injectés à des canards de deux mois. Ils obtiennent au bout de trois semaines le résultat suivant :

le pénis des oiseaux a considérablement augmenté de longueur et mesure 4,5 cm. pour 0,8 cm. chez le témoin ;

les testicules ont considérablement diminué et pèsent 0,20 gr. pour 0,75 gr. chez le témoin. On note de plus la dégénérescence de la lignée séminale.

Au niveau du plumage, les auteurs trouvent, au début, une accélération de la croissance et de la kératinisation ce qui, disent-ils, est sans doute en rapport avec la croissance générale. Ensuite, chez la femelle, il y a maintien du type juvénile par un mécanisme non encore précisé.

B. — De nombreux auteurs ont recherché l'action de la

testostérone sur l'antéhypophyse et les fonctions à déterminisme antéhypophysaire.

Wolfe et Hamilton ont recherché l'action de la testostérone et de ses dérivés sur l'antéhypophyse du rat impubère castré.

On sait que l'injection de produits contenant de l'hormone mâle empêche l'augmentation du nombre et l'accroissement de la taille des cellules basophiles de l'antéhypophyse du rat, fait habituel après castration. Nelson et Gallagher ont également démontré que dans ce cas, on trouve au niveau de l'hypophyse des modifications comparables à celles obtenues en injectant au castrat de la folliculine.

Wolfe et Hamilton utilisèrent lors de leur expérience une quarantaine d'animaux : vingt furent injectés et vingt furent employés comme témoins.

Chaque animal reçut 500 γ de testostérone ou d'un ester par jour et tous les rats, après 10 jours de traitement, furent sacrifiés le onzième.

Des coupes histologiques très complètes de l'hypophyse montrèrent que chez les rats de contrôle, les modifications post-castrales habituelles s'étaient produites et s'accompagnaient d'une atrophie manifeste du tractus génital estimée en recherchant le poids moyen des vésicules séminales et de la prostate.

L'injection de testostérone ou d'un de ses esters provoque au niveau du tractus génital une augmentation de poids manifeste, tandis qu'elle empêche l'accroissement de la taille des cellules basophiles hypophysaires qui restent granuleuses.

Au niveau des cellules hypophysaires éosinophiles les auteurs ne notent aucune modification importante.

Le propionate de testostérone se montre la forme la plus active de l'hormone mâle.

D'autre part, chez la rate castrée Nelson et Gallagher trouvent que l'injection de dérivés de l'hormone mâle

androsténédione et androsténédiol empêche les modifications post-castrales de l'hypophyse.

Action de la testostérone sur les fonctions à déterminisme hypophysaire, c'est-à-dire sur la glande mammaire et la lactation, la croissance somatique et enfin la calcémie.

I. — Mac Euen, Selye et Collip ayant trouvé que l'injection d'esters de testostérone faite à des rats mâles ou femelles castrés ou non provoque le développement de la glande mammaire de façon plus ou moins importante, se sont demandé quelle était l'action physiologique exacte de l'hormone sécrétée par le testicule sur la mamelle des rats mâles.

Ils ont trouvé que chez des animaux castrés avant la puberté, la glande mammaire reste atrophiée tandis que des témoins présentent au 48^e jour des mamelles bien développées avec parfois même une sécrétion lactée.

Si on castré au contraire les animaux à l'âge adulte, la glande subit une involution très nette et la sécrétion lactée est arrêtée.

Ces faits sont à comparer avec les résultats des travaux de Jung et Shafton qui montrent que la prolifération du tissu mammaire est normalement démontrable chez les garçons entre douze et dix-sept ans.

Mac Euen, Selye et Collip continuant leurs travaux trouvent que, alors que la testostérone provoque le développement mammaire chez les rats normaux, elle est sans action chez des rats hypophysectomisés. De plus, si chez ces animaux, au lieu d'injecter une hormone testiculaire, on injecte une hormone hypophysaire gonadotrope qui augmente la libération d'hormone mâle au niveau du testicule, ceci reste sans action sur le développement de la glande mammaire : d'où l'on peut conclure que la prolifération de ce tissu a besoin d'un stimulant hypophysaire pour se produire.

II. — Partant de l'hypothèse d'une hormone antéhypophysaire agissant sur les parathyroïdes et provoquant des variations de la calcémie des animaux ; sachant d'autre part que la testostérone a une action sur l'antéhypophysaire, Riddle et Dottl ont recherché l'action des hormones sexuelles mâles sur la calcémie et plus particulièrement testé l'activité des trois produits androgènes suivants : androsténédior, testostérone et oxime de testostérone. Ceci chez des pigeons, des rats et des chiens mâles et femelles.

Aucun de ces produits n'exerce aux doses utilisées une action quelconque sur la calcémie des animaux employés.

III. — Enfin, on a recherché si la testostérone avait une action sur la croissance somatique.

Des expériences faites à ce sujet avec la folliculine avaient démontré que l'injection de produits œstrogènes aboutit à un arrêt de la croissance qui s'accompagne d'une augmentation de taille de l'hypophyse et parfois même de la constitution d'une véritable tumeur hypophysaire (Zondek, Cramer et Hormy, Mac Euen...), tandis que la glande sexuelle diminue de volume.

Partant de ces données, Mac Euen, Selye et Collip recherchent si la testostérone a une action analogue.

Ils emploient de jeunes rats mâles et femelles normaux et castrés et, leur injectent 200 γ de testostérone par jour, pendant un temps plus ou moins long, tandis que des témoins reçoivent des injections d'une solution huileuse de cholestérol ou même d'huile pure.

Les rats mâles injectés présentent une atrophie testiculaire et scrotale évidente. Les femelles sont en dioestrus persistant avec également atrophie des ovaires.

Les glandes mammaires de tous les animaux sont anormalement bien développées.

Aucun signe ne permet de conclure à l'inhibition de la

croissance somatique due à la testostérone dans un quelconque des groupes d'animaux traités.

Par conséquent, concluent les auteurs, des doses de testostérone qui suffisent à inhiber le développement des gonades dans les deux sexes sont sans action sur la croissance somatique des animaux.

Bulliard et Ravina étudiant, chez des canards de deux mois, l'effet de l'injection de 10 mgr. de propionate de testostérone, trouvent que cette injection malgré les difficultés d'une interprétation exacte provoque, semble-t-il, pendant les trois premières semaines, une légère accélération de la croissance générale qui n'est plus ensuite perceptible.

Des deux chapitres qui précèdent on peut conclure que *les esters de testostérone provoquent le développement du tractus génital des animaux mâles castrés ou impubères*. A faible dose et pendant un temps de courte durée, ils ne semblent pas avoir d'action marquée sur le testicule.

Au niveau de l'antéhypophyse l'injection d'esters de testostérone empêche la production des modifications histologiques post-castrales et agit sur certaines fonctions à déterminisme hypophysaire (développement des glandes mammaires).

VIII

Utilisation de la testostérone en gynécologie.

Afin de concevoir la possibilité d'un traitement des troubles de castration de la femme, à base de testostérone un rappel physiologique est indispensable.

On sait que l'excitation du sympathique cervical déclanche chez la lapine la ponte ovulaire ; or, ce phénomène est indiscutablement lié à une sécrétion antéhypophysaire, de sorte que l'on peut schématiser ainsi le mécanisme d'action physiologique normal :

A une excitation périphérique le sympathique cervical répond en agissant sur l'hypophyse qui, sous cette influence, sécrète une hormone ; celle-ci passant dans le sang détermine chez la lapine la ponte ovulaire.

Il a été démontré d'autre part que le tissu nerveux est ambocepteur aux actions des hormones sexuelles ; on sait en effet que l'on peut à volonté provoquer chez le coq des réactions mâles ou femelles. Par conséquent, on arrive aux conclusions suivantes :

- 1° l'antéhypophyse a une action indiscutable au point de vue génital ;
- 2° cette action peut être déclanchée par une excitation au niveau d'un tissu nerveux (en l'espèce le ganglion cervical supérieur du sympathique) ;

3° cette excitation peut être provoquée par une hormone, qu'elle soit mâle ou femelle indifféremment.

Or, chez la femme, après castration, on assiste à l'apparition de troubles qui sont liés le plus souvent à un déséquilibre neuro-végétatif important ; celui-ci semble rattaché au fait que la sécrétion hypophysaire est devenue anormale.

La mécanique des bouffées de chaleur en particulier dépend, vraisemblablement, d'un déséquilibre entre l'hypophyse et le sympathique cervical.

On sait expérimentalement et nous en avons déjà parlé dans des chapitres précédents, que l'on peut modifier l'antéhypophyse des femelles castrées par l'injection de testostérone.

Sur ces notions, nous avons posé les bases d'une thérapeutique possible des troubles de ménopause chez la femme par la testostérone.

Au point de vue posologique, nous nous sommes guidé sur les doses déterminées précédemment par l'emploi de la folliculine en augmentant un peu les quantités.

Voici les observations des principales malades que nous avons suivies.

Toutes ces femmes ont été traitées à la consultation de Gynécologie médicale faite par le Dr Moricard à l'Hôpital Broca, dans le Service du professeur Mocquot.

La plupart des observations ont été publiées par MM. Mocquot et Moricard en décembre 1936 à la Société de Gynécologie et d'Obstétrique, dans la première publication faite sur ce sujet.

Les malades ont continué à être suivies et traitées dans le Service, et c'est parfois l'histoire d'un traitement poursuivi pendant deux années, que nous allons brièvement résumer.

Des dix malades dont les observations vont suivre, les cinq premières se plaignaient surtout de troubles fonction-

nels urinaires et les cinq autres de troubles neuro-végétatifs.

Toutes les dix ont été nettement améliorées par des traitements comportant en moyenne 15 à 30 mgr. d'ester de testostérone par mois.

L'injection à dose égale a un effet plus marqué si elle est faite en deux fois.

OBSERVATION N° 1.

M^{me} L..., âgée de 44 ans, a subi, le 24 février 1936, une hystérectomie subtotale pour fibrome et annexite (MM. Brocq, Coly).

La malade a été réglée à 13 ans, n'a jamais eu d'enfant, jamais fait de fausse couche.

En 1922, elle a été opérée d'un volumineux kyste de l'ovaire droit et d'un petit kyste de l'ovaire gauche.

Elle a, malgré cela, continué à être réglée et en février 1936, après avoir eu des métrorragies continues pendant trois mois, elle a subi une hystérectomie subtotale.

Immédiatement après l'intervention, la malade se plaint de douleurs vésicales, de ténesme, de mictions impérieuses survenant par crises durant un ou deux jours et ne s'accompagnant d'aucune modification des urines qui restent claires et ne contiennent pas d'albumine.

De plus, la malade a une trentaine de bouffées de chaleur et dort très mal.

Un premier traitement est institué comprenant à la fois benzoate de folliculine et diiodothyrosine, ce traitement calme légèrement les brûlures vésicales qui néanmoins ne disparaissent pas complètement, et n'a aucune action sur les bouffées de chaleur.

Les 2, 9, 16 et 23 juin 1936 on fait chaque fois une injection de 10 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 40 milligrammes.

Ce traitement diminue les douleurs lombaires et les brûlures vésicales de façon considérable.

Les bouffées de chaleur diminuent également, ne se produisent plus qu'au nombre d'une dizaine par jour, mais surtout, la malade constate que, lorsqu'elle a des piqûres, elle dort beaucoup mieux.

Les 7, 14, 21 et 30 septembre 1936 la malade reçoit chaque fois 10 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 40 milligrammes.

Les bouffées de chaleur diminuent encore, elles ne se produisent plus qu'au nombre de 5 ou 6 par nuit, ne s'accompagnant plus de sueurs profuses.

Les troubles urinaires ont absolument disparu et la malade ne souffre plus.

OBSERVATION N° 2.

M^{me} Ra..., âgée de 35 ans, a subi le 17 juin 1935 une hystérectomie subtotale pour annexite bilatérale.

Elle a été réglée à 13 ans et ne présente aucun antécédent pathologique en dehors des phénomènes annexiels, pour lesquels elle a été castrée. Très rapidement après la castration la malade a présenté des bouffées de chaleur fréquentes, des sueurs nocturnes profuses et dort mal.

Elle reçoit alors, de façon irrégulière, des injections de folliculine qui calment un peu les bouffées de chaleur, mais momentanément et n'ont aucune action sur les autres troubles.

Le 17 juin 1936, l'examen montre une vulve flasque avec des petites lèvres amincies et atrophiques, le col est également atrophique.

Les 17 et 25 juin et le 4 juillet 1936 la malade reçoit chaque fois 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 15 milligrammes.

Ces injections améliorent beaucoup la malade, les bouffées de chaleur disparaissent complètement, les sueurs nocturnes sont calmées.

La malade dit que, de plus, elle a l'impression de voir sa capacité de travail augmentée.

Cette amélioration se poursuit pendant 5 mois, la malade ne consulte pas.

Le 20 décembre 1936, les troubles de castration se reproduisant, la malade consulte à nouveau.

Une injection de 20 milligrammes d'acétate de testostérone faite alors se montre moins efficace que le traitement fait en juin.

Obs. N° 2. M^{me} Ra..., 35 ans, hystérectomie subtotale, le 17 juin 1935.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

F. Saulnier

1936

Juin

Juillet

Août

Septembre

Octobre

Novembre

Décembre

1937

Janvier

Février

Mars

Avril

Mai

Juin

Juillet

Août

5 AT

5 AT

5 AT

la malade se sent bien et ne consulte pas

20 AT

5 AT

5 AT

5 AT

10 PT

10 PT

10 PT

10 PT

5 AT

5 AT

5 AT

5 AT

5 PT

5 PT

5 PT

5 PT

5 PT

5 PT

En janvier 1937, la malade revient consulter parce qu'elle a 5 ou 6 bouffées de chaleur par jour et est de nouveau nerveuse.

A l'examen, l'atrophie vaginale est marquée.

Les 18, 21 et 28 janvier 1937 on injecte chaque fois à la malade 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 15 milligrammes.

Cette dose totale, faite en trois fois, améliore beaucoup plus la malade que 20 milligrammes en une seule fois.

Seules, persistent quelques bouffées de chaleur.

Le 11 et le 23 février 1937 la malade reçoit chaque fois 10 milligrammes de propionate de testostérone, en tout 20 milligrammes, elle se sent bien.

Les 11 et 23 mars on fait également une injection de 10 milligrammes de propionate de testostérone, en tout 20 milligrammes.

Le 8 avril 1937, la malade se plaint, pour la première fois, de présenter 4 ou 5 jours après les piqûres un léger prurit vulvaire et quelques brûlures vésicales.

Les 8, 15 et 23 avril 1937, elle reçoit chaque fois 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 15 milligrammes.

Le 13 mai, elle revient consulter et dit être tout à fait améliorée par le traitement, les bouffées de chaleur ont totalement disparu ainsi que le prurit vulvaire.

Les 13 et 20 mai 1937 on lui fait une injection de 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 10 milligrammes.

Le 10 juin 1937, la malade dit avoir présenté, pendant une dizaine de jours, quelques troubles de cystite avec brûlures à la miction, cette crise a d'ailleurs rétrocedé en partie spontanément.

De juin à novembre 1937, la malade reçoit régulièrement, tous les mois deux fois 5 milligrammes de propionate de testostérone, soit 10 milligrammes par mois.

Cette dose suffit à la maintenir en bon état.

OBSERVATION N° 3.

M^{me} Jul..., âgée de 43 ans, a subi le 29 juin 1935 une hystérectomie subtotale pour fibrome (M. Palmer).

La malade a été réglée à 13 ans, n'a jamais eu d'enfant, jamais fait de fausse couche.

Le 29 juin 1935, elle a subi une hystérectomie subtotale pour fibrome latéral gauche rétroligamentaire, à droite ; on a pratiqué l'ablation d'un petit kyste de l'ovaire présentant des végétations intrakystiques. Au cours de l'intervention, on a prélevé deux petits fragments de l'ovaire gauche qui ont été placés en greffes vulvaires mais n'ont jamais grossi ni été douloureux.

Un an après l'intervention, la malade revient consulter et se plaint d'une sensation de pesanteur siégeant au niveau du périnée et la région vulvaire.

Elle n'a presque pas de bouffées de chaleur, mais souffre au moment des rapports.

A l'examen, les petites lèvres sont lisses et flasques.

On ne constate aucun nodule à l'emplacement présumé des greffes vulvaires.

Le vagin est atrésié (distension vaginale 3 cm.) et sa muqueuse présente un aspect télangiectasique.

Le col utérin a beaucoup régressé.

Un traitement de benzoate de folliculine institué pendant un mois n'amène aucune amélioration des troubles et la malade commence à se plaindre d'avoir des mictions impérieuses, avec brûlures et sensation de tension au niveau de l'orifice urétral.

Elle a de plus quelques vertiges et de la céphalée.

Les 2, 9 et 16 juillet 1936, la malade reçoit chaque fois 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 15 milligrammes.

Ces piqûres l'améliorent beaucoup, bien davantage que ne l'avait fait le traitement folliculinique.

Les vertiges disparaissent, la céphalée aussi. La polyurie diminue. Il ne persiste que la sensation de pesanteur périnéale qui est toutefois atténuée et la dyspareunie qui n'est pas modifiée.

En août, septembre et octobre 1936, la malade reçoit chaque mois trois injections de 5 milligrammes d'acétate de testostérone à 8 jours d'intervalle les unes des autres, en tout, pour les trois mois, 45 milligrammes.

Elle constate alors que, pour que l'amélioration se maintienne, il ne faut pas laisser, entre les piqûres, un intervalle de temps supérieur à 8 jours.

Moyennant quoi : la polyurie disparaît, l'état général est meilleur, la malade ne se sent plus fatiguée et dort mieux.

OBSERVATION N° 4.

M^{me} Ro..., âgée de 37 ans, a subi le 24 juillet 1935 une hystérectomie subtotale pour fibrome (MM. Brocq, David).

Des greffes ovariennes vulvaires ont été faites.

En septembre 1935, la malade consulte parce qu'elle présente des bouffées de chaleur très fréquentes ayant débuté immédiatement après l'intervention.

Elle se plaint en outre de troubles urinaires, de cystalgies, de prurit vulvaire.

A l'examen, le col est atrophique, le vagin rouge et congestif.

La malade suit alors un traitement folliculinique qui l'améliore un peu ; d'autre part, les greffes ovariennes vulvaires grossissent parfois et pendant ces périodes les bouffées de chaleur disparaissent.

Cependant, en mai 1936, la malade se plaint de brûlure au moment des mictions ; elle a des pertes jaunâtres abondantes et ne contenant pas de microbes.

La greffe droite est palpable sous la forme d'un nodule fibreux dont la taille ne varie pas depuis plusieurs mois et qui n'est pas douloureux. La greffe gauche n'est pas palpable.

A l'examen, on constate un syndrome de castration très marqué.

Les 7 et 22 juillet 1936, la malade reçoit chaque fois 10 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 20 milligrammes.

Les bouffées de chaleur disparaissent complètement, les pertes jaunâtres diminuent, les douleurs à la miction aussi.

Au point de vue état général, la malade se sent beaucoup mieux.

Le 7 août 1936, l'examen montre une atrophie vaginale et cervicale considérable. La muqueuse vaginale a un aspect télangiectasique. Depuis le 1^{er} août, la greffe droite a un peu grossi, son diamètre est de 2 cm. et elle contient un petit kyste folliculaire.

La greffe reste grosse une dizaine de jours, puis régresse.

Cependant, les troubles urinaires existent toujours.

En septembre et en octobre 1936, la malade reçoit chaque mois trois injections de 5 milligrammes d'acétate de testostérone, espacées de 8 jours en 8 jours, en tout pour les deux mois 30 milligrammes.

Ces piqûres suppriment totalement les troubles urinaires.

OBSERVATION N° 5.

M^{me} Lor..., âgée de 29 ans, a subi le 3 décembre 1935, une hystérectomie subtotale pour salpingite bilatérale (M. Jonard).

Un mois après l'intervention, elle commence à se plaindre de bouffées de chaleur, elle présente une atrophie vulvaire rapide.

Les mictions sont douloureuses, fréquentes et s'accompagnent d'une sensation de pesanteur dans la région lombaire.

Puis, la malade présente au niveau des membres des fourmillements et parfois un peu d'œdème malléolaire le soir.

Enfin, elle grossit beaucoup.

En mars 1936, ces troubles s'aggravent considérablement et la malade vient consulter.

Une cystoscopie ne montre rien d'anormal au niveau de l'arbre urinaire.

Un traitement à base de folliculine agit un peu sur les bouffées de chaleur, mais n'améliore en rien les autres troubles.

L'examen fait le 16 juin 1936 montre un col petit et atrophique, un vagin régressé.

Le 16 juin 1936 on injecte en une seule fois 20 milligrammes d'acétate de testostérone.

Cette piqûre supprime complètement les bouffées de chaleur et les troubles urinaires pendant une vingtaine de jours.

En juillet et août 1936 on injecte chaque mois à la malade 2 fois 5 milligrammes d'acétate de testostérone à 15 jours d'intervalle, en tout pour les deux mois 20 milligrammes.

L'amélioration déjà constatée se reproduit. Cependant, la malade continue à grossir.

En septembre et en octobre 1936 on injecte de façon analogue, 2 fois par mois, 10 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout pour les 2 mois, 40 milligrammes.

L'amélioration se poursuit, et comme la malade ne se plaint plus d'aucun trouble urinaire, mais dit présenter depuis quelques jours une céphalée extrêmement marquée, le 10 novembre 1936, on remplace le traitement par la testostérone par un traitement folliculinique pour lequel on continue à suivre la malade qui, un an après la cessation des piqûres de testostérone, n'a pas encore présenté de nouveaux troubles urinaires.

OBSERVATION N° 6.

M^{me} Th..., âgée de 51 ans, a subi le 25 mars 1936 une hystérectomie subtotale pour fibrome.

Elle a été réglée à 12 ans, a eu un enfant, n'a jamais fait de fausse couche.

Elle a eu dans l'enfance une tumeur blanche du genou droit qui est maintenant ankylosé en extension.

En juin 1936, trois mois après l'intervention, la malade se plaint d'avoir de nombreuses bouffées de chaleur qui ont commencé 10 jours environ après l'intervention et sont maintenant très intenses, au nombre de 7 à 8 dans la journée et d'une dizaine pendant la nuit.

D'autre part, cette malade présente des troubles nerveux et psychiques, de l'anxiété, de la tachycardie, du tremblement, des douleurs dans la région lombaire et une sensation de raideur au niveau des muscles de la nuque. Tout ceci survient par crise une fois par jour.

L'examen fait le 15 juin 1936 montre un col atrophique, mais le vagin n'a subi aucune modification post-castrale importante.

Le 15 et le 20 juin 1937 la malade reçoit chaque fois une injection de 5 milligrammes de testostérone, en tout 10 milligrammes.

La première injection est suivie d'une amélioration très passagère des bouffées de chaleur, durant 48 heures à peine ; par contre, la malade a mieux dormi, a été moins nerveuse et son activité a été légèrement accrue.

La deuxième injection a été suivie d'un malaise peu accentué durant quelques heures, puis, l'amélioration déjà constatée après la première piqûre s'est renouvelée.

La malade ne revient plus consulter avant le début du mois d'août. A ce moment, elle se plaint de présenter depuis une quinzaine de jours (soit 3 semaines après la 1^{re} piqûre) les mêmes malaises qu'au mois de juin.

Elle dit enfin avoir des troubles circulatoires (extrémités froides, bourdonnements d'oreilles, mouches volantes) qui s'accompagnent d'une tension artérielle élevée : 21/11 à l'appareil de Vaquez.

OBSERVATION N° 7.

M^{me} Ler..., âgée de 37 ans, a subi, le 13 novembre 1935, une hystérectomie subtotale pour fibrome (MM. Brocq et Aboulker).

Dans les antécédents de la malade on ne relève rien d'anormal si ce n'est le fait que, réglée à 14 ans, elle a toujours présenté des règles irrégulières, peu abondantes et douloureuses.

Elle n'a jamais eu d'enfant, jamais fait de fausse couche.

Le 13 novembre 1935, après avoir présenté une métrorragie continue pendant 3 semaines, la malade subit une hystérectomie subtotale.

Le 22 juin 1936, elle vient consulter pour la première fois après l'intervention et se plaint de présenter, depuis l'hystérectomie, des troubles neuro-végétatifs marqués.

Elle a 12 à 15 bouffées de chaleur par jour.

Cependant, l'état général est satisfaisant, la malade dort à peu près bien, ne se plaint pas de dyspareunie, ne présente aucun trouble urinaire.

Elle a d'autre part grossi de 6 kilos depuis l'intervention.

L'examen fait le 22 juin 1936 montre un col utérin complètement régressé ayant 1/2 cm. de diamètre.

L'aspect du vagin est lisse et d'une rougeur diffuse.

La distension vaginale est de 2 cm. 1/2.

L'orifice vulvaire est rouge et congestif et les petites lèvres ne sont pas très régressées, cependant d'aspect relativement lisse.

Les 22 et 30 juin 1936 et le 7 juillet la malade reçoit, chaque fois, une injection de 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 15 milligrammes.

Les bouffées de chaleur diminuent considérablement, la malade n'en a plus que 6 à 8 la nuit et aucune dans la journée.

Le traitement s'accompagne d'une sensation d'euphorie et d'activité plus grande chez cette malade qui pourtant ne présentait pas d'asthénie particulièrement marquée.

En août et en septembre 1936 la malade reçoit, deux fois par mois, 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 20 milligrammes pour les deux mois.

L'amélioration se poursuit, les bouffées de chaleur cessent complètement pendant une huitaine de jours après chaque piqûre, puis reprennent mais de façon peu intense.

Cependant, le traitement n'a aucune action sur l'obésité et la malade continue à grossir.

OBSERVATION N° 8.

M^{me} Bo..., âgée de 33 ans, a subi, le 5 avril 1935, une hystérectomie totale (M. Rousseau) pour pyosalpinx.

Elle présente rapidement, après l'intervention, des troubles de castration et est traitée de juillet 1935 à juin 1936 par des injections de benzoate de folliculine (2 milligrammes, 3 fois par mois en moyenne).

Le 9 juillet 1936, l'examen montre une distension vaginale de 3 cm. 5. Les glandes sébacées des petites lèvres ont disparu, les petites lèvres sont atrophiées et lisses.

Au point de vue fonctionnel, la malade n'a presque pas de bouffées de chaleur. Les rapports sexuels sont un peu douloureux.

Les 9, 16 et 23 juillet 1936 la malade reçoit chaque fois 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 15 milligrammes.

Au point de vue état général, les injections de testostérone ont le même effet que celles de folliculine.

Les bouffées de chaleur sont aussi fréquentes, mais la malade se plaint toujours d'une céphalée rebelle.

Sans pouvoir dire en quoi consiste exactement la différence, la malade a l'impression que les injections de folliculine étaient plus efficaces.

Les 13, 20, 27 août 1936 la malade reçoit chaque fois 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 15 milligrammes.

Les 9 septembre, 16 et 25 octobre 1936 et les 6, 25 novembre et le 11 décembre 1936 la malade reçoit chaque fois 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout pour 2 mois 30 milligrammes.

Les bouffées de chaleur disparaissent complètement et la malade se sent très bien.

Les 14 et 28 janvier 1937 la malade reçoit chaque fois 5 milligrammes de propionate de testostérone, en tout 10 milligrammes.

L'amélioration se poursuit, mais la malade témoigne que, pour être vraiment efficaces, les piqûres doivent être espacées de huit jours environ.

Les 18, 28 février, 8, 15 et 22 mars, le 22 avril 1937 la malade reçoit chaque fois 10 milligrammes de propionate de testostérone, soit pour 3 mois 60 milligrammes.

La malade va très bien et le traitement est continué à raison de 5 milligrammes de propionate de testostérone deux fois par mois pendant plus d'un an.

OBSERVATION N° 9.

M^{me} Gu..., âgée de 42 ans, consulte le 25 mai 1936, pour des troubles en rapport avec une castration chirurgicale faite le 19 novembre 1935 (MM. Coen et Adriopoulos).

En 1923, elle a accouché normalement d'un enfant vivant. En 1928, elle a subi l'ablation des annexes gauches pour hématocele. Le 19 novembre 1935, elle subit une hystérectomie subtotale pour fibrome.

De janvier à mai 1936, la malade est suivie pour troubles intenses et précoces de ménopause artificielle et reçoit en moyenne de 3 à 4 mmgr. par mois, de benzoate de folliculine. Grâce à ce traitement, les troubles fonctionnels s'amendent sans disparaître complètement.

Le 25 mai 1936, la malade se plaint de migraine et dit être extrêmement fatiguée ; elle a de 5 à 6 bouffées de chaleur par jour.

L'examen montre un état de castration normal.

Le col utérin est petit, atrophique et fermé.

Les petites lèvres ont un aspect lisse, mais ne sont pas très régressées.

La malade présente enfin un léger suintement vaginal leucorrhéique peu abondant et ayant tendance à diminuer.

Les 5, 12 et 20 juin 1936 on fait une injection de 10 milligrammes chaque fois, d'acétate de testostérone, en tout 30 milligrammes.

Immédiatement après les piqûres, la malade se sent fatiguée (mais ne présente cependant jamais d'ascension thermique). Une fois cette sensation de fatigue dissipée, la malade se sent très

Obs. N° 9. Mme Gu..., 42 ans, hystérectomie subtotale, 19 nov. 1925.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
1936																															
Juin																															
Juillet																															
Août																															
Septembre																															
Octobre																															
Novembre																															
Décembre																															
1937																															
Janvier																															
Février																															
Mars																															
Avril																															
Mai																															
Juin																															
Juillet																															
Août																															
Septembre																															
Octobre																															
Novembre																															
Décembre																															
1938																															
Janvier																															
Février																															
Mars																															
Avril																															

1936

Juin

Juillet

 Août

Septembre

Octobre

Novembre

Décembre

1937

Janvier

Février

Mars

Avril

 Mai

 Juin

 Juillet

 Août

Septembre

Octobre

Novembre

Décembre

1938

Janvier

Février

Mars

Avril

Traitement

par la

Testostérone

(Acétate).

Traitement

par la

Folliculine

(Benzoate)

Traitement

par la

Testostérone

(Propionate)

améliorée par le traitement et cette amélioration s'accompagne d'une sensation d'euphorie et d'augmentation de l'activité qui est très nette.

Enfin, les pertes blanches qui avaient été diminuées par le traitement folliculinique disparaissent complètement.

Les 3, 10 et 17 juillet 1936 on fait une injection de 5 milligrammes chaque fois, d'acétate de testostérone, en tout 15 milligrammes.

Ce traitement provoque une nouvelle amélioration qui se poursuit environ trois semaines après la dernière injection, puis les bouffées de chaleur et les migraines recommencent.

Le 7 septembre 1936, lorsqu'on examine à nouveau la malade, on constate que l'atrophie cervicale persiste, que la muqueuse vaginale est très atrophiée, que les petites lèvres sont lisses.

En septembre, octobre et novembre 1936, on fait trois fois par mois une injection de 10 milligrammes d'acétate de testostérone.

L'amélioration habituelle se produit et la malade constate que, pour être actives, les piqûres doivent être espacées par un intervalle de 15 jours au plus.

De janvier à avril 1937, le traitement de testostérone est remplacé par un traitement à base de folliculine. La malade reçoit, deux fois par mois, à 15 jours d'intervalle, deux milligrammes de benzoate de folliculine.

Ces injections calment les bouffées de chaleur pendant une huitaine de jours environ, mais n'ont aucune influence sur l'état général de la malade qui dit préférer nettement les injections de testostérone : en effet, malgré les piqûres, elle est fatiguée, elle maigrit et présente une céphalée rebelle.

En mai 1937, on recommence les injections de testostérone à raison de 5 milligrammes de propionate de testostérone par piqûre, une piqûre par semaine, trois semaines dans le mois, soit en tout 15 milligrammes.

La malade se sent beaucoup mieux, ses forces augmentent, la céphalée disparaît presque complètement, ainsi que les bouffées de chaleur qui ne commencent à réapparaître qu'au 10^e jour après la dernière injection.

En juin, juillet, août et septembre 1937 la malade reçoit deux fois par mois 5 milligrammes de propionate de testostérone, en tout pour les 4 mois 40 milligrammes.

Grâce à ce traitement, elle se sent bien, les bouffées de chaleur disparaissent complètement et avec 5 *milligrammes de propionate de testostérone tous les 15 jours*, la malade peut mener une vie normale, elle se sent plus courageuse, moins instable.

On continue à prescrire pendant 6 mois le même traitement, avec d'excellents résultats.

OBSERVATION N° 10.

M^{me} Exp..., âgée de 44 ans, a subi le 7 novembre 1930 une hystérectomie subtotale pour fibrome.

En octobre 1935, la malade vient consulter pour troubles de castration extrêmement marqués.

Elle a des bouffées de chaleur très fréquentes, des douleurs lombaires, des troubles urinaires, se plaint de dyspareunie.

L'examen fait alors, montre autour de l'orifice vulvaire une induration fibreuse douloureuse à la palpation ; les releveurs sont contracturés et l'orifice vulvaire très rétréci n'admet pas deux doigts.

Les grandes lèvres sont molles, d'épaisseur diminuée, mais on ne constate d'atrophie ni des petites lèvres ni du clitoris.

La distension du fond du vagin est possible.

Le col utérin est atrophique et l'on note la présence de suffusions hémorragiques sous la muqueuse.

Un traitement par le benzoate de folliculine améliore un peu la malade qui continue toutefois à se plaindre de troubles urinaires persistants et à présenter trois ou quatre bouffées de chaleur par nuit.

Les 11, 18 et 25 juin 1936 la malade reçoit chaque fois 10 *milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 30 milligrammes*.

Les bouffées de chaleur disparaissent complètement, la malade se trouve plus active. Elle n'a plus de troubles urinaires.

Localement, les modifications de castration ne sont pas modifiées.

En juillet et août 1936, on reprend le traitement folliculinique.

Les bouffées de chaleur n'augmentent pas, mais les troubles urinaires réapparaissent, la malade se sent beaucoup plus fatiguée.

Au point de vue local, il se produit une amélioration, la dyspareunie est un peu moins marquée et la distension vaginale est de 4 cm.

Les 8, 15 et 25 septembre 1936 la malade reçoit chaque fois 10 milligrammes d'acétate de testostérone ainsi que les 8, 15 et 25 octobre 1936, en tout, pour deux mois, 60 milligrammes.

La malade dit ensuite que l'amélioration par la testostérone est plus marquée que celle provoquée par la folliculine.

Cependant, l'action des injections de testostérone ne dépasse guère le 10^e jour qui suit le jour de la piquûre.

OBSERVATION N^o 11.

La malade dont l'observation va suivre a subi, en 1934, un traitement radiumthérapique par ménorrhagies.

En 1936, on lui fait une ligamentopexie avec ovariectomie droite.

Les injections de testostérone ont supprimé les troubles de castration pendant le temps qu'une menstruation régulière mettait à se rétablir.

M^{me} Cou..., âgée de 33 ans, est soignée dans le Service depuis 1934.

D'avril 1932 à avril 1933, la malade présente des ménorrhagies ayant débuté à la suite d'un avortement.

Le 19 avril 1934, un curetage explorateur fait dans la période intermenstruelle (dernières règles 1^{er} avril) montre des lésions de métrite décidualiforme.

Un lipiodol utérin fait au même moment ne montre rien d'anormal.

Du 29 avril au 2 mai 1934, soit pendant 3 jours, on place dans le corps 20 milligrammes de radium, et 10 milligrammes dans le col.

Le 6 mai 1934, la femme bien portante sort de l'hôpital. Après une période d'aménorrhée de 7 mois, la malade présente des règles à peu près normales, de décembre 1934 à janvier 1936.

En février et mars 1936, les règles sont plus abondantes et plus longues.

Le 6 avril 1936, la malade est traitée dans le Service pour annexite aiguë droite.

Le 30 avril 1936, la malade subit une ligamentopexie avec ovariectomie droite (M. Palmer).

En mai, juin et juillet 1936, la malade est aménorrhéique.

Les 16, 23 et 30 juillet 1936 la malade reçoit chaque fois 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 15 milligrammes.

Elle se plaignait d'avoir 30 à 40 bouffées de chaleur, d'avoir une céphalée tenace et d'être très nerveuse.

Les piqûres de testostérone calment la céphalée et la nervosité de la malade qui n'a plus que quelques bouffées par jour.

Mais les troubles réapparaissent dès que, entre deux injections, il s'écoule plus d'une semaine.

Les 17, 24 et 30 septembre et le 11 octobre 1936 la malade reçoit chaque fois une injection de 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 20 milligrammes.

Le 15 octobre 1936, la malade perd du sang pendant une journée.

Les 19 et 27 octobre et le 5 novembre 1936 la malade reçoit chaque fois une injection de 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 15 milligrammes.

Du 10 au 15 novembre 1936, la malade est réglée normalement.

OBSERVATION N° 12.

Cette malade présentant à l'âge de 50 ans une ménopause naturelle, avec prédominance de troubles neuro-végétatifs, a été très améliorée par l'injection de 15 à 20 milligrammes de propionate de testostérone par mois.

M^{me} Der..., âgée de 51 ans, consulte le 22 novembre 1937 pour des troubles de la castration.

Antécédents : la malade a été opérée en 1920 de salpingite ; mais elle a conservé un ovaire et continué à être réglée après l'intervention.

En 1929, elle a subi une ligamentopexie.

A partir de 1935, elle a commencé à avoir des règles irrégulières et des pertes rosées, spontanées ou provoquées dans les périodes intermenstruelles.

La malade a été examinée à ce moment et on a trouvé un utérus bosselé par de petits fibromes.

La biopsie endo-utérine n'a rien montré de suspect.

En juillet 1937, les règles s'arrêtent complètement et, en même temps, s'installent des troubles de castration.

En novembre 1937, la malade a 20 bouffées de chaleur par jour, elle se plaint de céphalée, d'insomnie.

Elle présente, de plus, du prurit vulvaire dont elle a déjà souffert en avril 1937, mais à ce moment, un traitement par le benzoate de folliculine avait amélioré la malade, tandis que maintenant il reste sans effet.

La glycémie de cette malade est de 0,78.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Les 22, 25, 27 novembre et le 1^{er} décembre 1937, on fait chaque fois une injection de 5 milligrammes de propionate de testostérone, en tout 20 milligrammes.

La céphalée diminue un peu à la suite de ce traitement, le prurit vulvaire aussi, mais la malade a toujours autant de bouffées de chaleur.

Les 4, 16 et 23 décembre 1937 la malade reçoit chaque fois 10 milligrammes de propionate de testostérone, en tout 30 milligrammes.

Les bouffées de chaleur diminuent considérablement, la malade n'en a plus que 2 par jour au lieu de 20. Mais le prurit vulvaire persiste toujours.

OBSERVATION N° 13.

Chez cette malade qui présentait un syndrome de castration brutal et très intense, des doses de 30 milligrammes de propionate de testostérone par mois suffisent à provoquer une amélioration considérable.

M^{me} Sa..., âgée de 49 ans, consulte le 13 janvier 1938, pour des troubles de ménopause.

Elle est aménorrhéique depuis 1935, ses règles se sont arrêtées à la suite d'un traitement par R. X au niveau de la région fessière pour sciatique.

Des injections de benzoate de folliculine les ont fait réapparaître, mais depuis juillet 1937, la malade se plaint d'avoir des bouffées

Obs. N° 13. Mme Sa..., 49 ans, ménopause après R. X pour sciatique.

1938	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Janvier						5 PT						5 PT			5 PT		5 PT		5 PT					5 PT							5 PT
Février	5 PT				5 PT			5 PT						5 PT			5 PT														
Mars																															
Avril						5 PT	5 PT				5 PT				5 PT			5 PT				5 PT									
Mai																															
Juin																															
Juillet																															
Août																															
Septembre																															
Octobre																															
Novembre																															
Décembre																															

de chaleur très fréquentes, des sueurs nocturnes très abondantes et de perdre la mémoire.

Les 6, 12, 16, 20, 24, 27 janvier 1938 et les 1^{er}, 5, 9, 13, 16 février 1938, on fait chaque fois une injection de 5 milligrammes de propionate de testostérone, en tout 55 milligrammes.

Les bouffées de chaleur sont un peu diminuées, elles sont encore assez nombreuses la nuit, mais l'état général est meilleur et la malade a l'impression d'être moins instable qu'avant.

En mars, la malade fait une crise d'entérite dysentérique et n'a pas de traitement hormonal.

Les 5, 7, 11, 15, 18, 22 avril 1938 la malade reçoit chaque fois 5 milligrammes de propionate de testostérone, en tout 30 milligrammes.

L'amélioration déjà constatée se reproduit, mais aux dires de la malade, la première piqûre est suivie d'une amélioration très supérieure à celle provoquée par les injections suivantes pour une même série.

Il semble que ces dernières agissent simplement en maintenant le résultat donné par la première piqûre.

OBSERVATION N° 14.

Cette malade dont les troubles de castration sont peu marqués a été autant améliorée par la testostérone que par le traitement folliculinique.

M^{me} Ci..., âgée de 44 ans, a subi le 28 février 1934 une hystérectomie subtotale pour fibrome (M. Roque Joffre).

En décembre 1934, la malade présente de petites hémorragies provoquées dont des biopsies répétées ne peuvent prouver la nature néoplasique.

A partir de juin 1935, la malade est traitée par la folliculine pour des troubles de castration.

Elle se plaint alors de présenter des bouffées de chaleur, du prurit vulvaire et de souffrir au moment des rapports.

En mars 1936, la malade commence à avoir quelques troubles urinaires, sensation de brûlures au moment des mictions, mictions impérieuses. On continue alors la folliculine qui améliore bien la

malade au point de vue troubles sympathiques et trophiques, mais n'a aucune action sur les troubles urinaires.

Les 2, 11 et 18 août 1936, la malade reçoit chaque fois 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 15 milligrammes.

Les troubles urinaires, peu intenses d'ailleurs, disparaissent complètement.

La malade trouve que l'amélioration produite par la testostérone est analogue à celle produite par la folliculine.

Les trois dernières malades dont les observations vont suivre ont été très peu améliorées par la testostérone. Il s'agissait de femmes très nerveuses et instables dont les troubles se sont parfois accrus au cours du traitement, ce qui a obligé à le cesser.

OBSERVATION N° 15.

M^{me} Mu..., âgée de 33 ans, a subi, le 31 mars 1936, une hystérectomie subtotale pour fibrome.

Les troubles de castration très précoces débutent un mois après l'intervention.

La malade est très nerveuse, émotive, elle se plaint d'avoir des bouffées de chaleur, de l'insomnie.

L'atrophie vaginale précoce a entraîné rapidement une dyspareunie marquée.

Les 15, 20 et 27 juillet 1936 la malade reçoit chaque fois une injection de 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 15 milligrammes.

Ces piqûres commencent par procurer une amélioration notable des troubles, mais celle-ci ne se maintient pas.

La malade présente de plus des troubles du caractère dus à la dyspareunie.

Les 10 et 20 septembre 1936 la malade reçoit chaque fois une injection de 10 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 20 milligrammes.

La malade a été un peu améliorée au point de vue des bouffées

de chaleur, mais la nervosité et les troubles du caractère augmentent de plus en plus.

OBSERVATION N° 16.

M^{me} Ri..., âgée de 41 ans, a subi le 18 septembre 1935 une hystérectomie subtotale pour fibrome. On lui a fait des greffes ovariennes vulvaires.

Les greffes ne grossissent jamais. Des injections de mitosine urinaires faites pour essayer de les réactiver en décembre 1935 et janvier 1936, fatiguent beaucoup la malade, sans parvenir à aucun résultat, sauf une légère augmentation de la sensibilité au niveau de la greffe.

En mai 1936, la malade est extrêmement agitée, nerveuse, instable, elle se plaint d'avoir une cinquantaine de bouffées de chaleur par jour, elle souffre au moment des mictions et a des brûlures vulvaires. On essaie alors un traitement folliculinique qui diminue un peu les bouffées de chaleur, mais la malade est toujours nerveuse, agitée.

Les 25 mai, 2 et 9 juin 1936 la malade reçoit chaque fois une injection de 10 milligrammes d'arétate de testostérone, en tout 30 milligrammes.

La malade se plaint de souffrir davantage après les piqûres et d'être plus anxieuse.

Les troubles urinaires n'ont pas été améliorés.

OBSERVATION N° 17.

M^{me} Lef..., âgée de 24 ans, a subi le 10 avril 1935 une hystérectomie subtotale (M. Brocq) pour salpingite double.

Elle se plaint en novembre 1935 de présenter des troubles de castration (bouffées de chaleur, douleurs lombaires, fatigue, asthénie).

Un premier traitement à base de folliculine diminue les bouffées de chaleur ainsi que l'asthénie dont se plaignait la malade.

Les 4, 9 et 16 juillet 1936 la malade reçoit chaque fois une injec-

tion de 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 15 milligrammes.

Les piqûres améliorent la malade au point de vue état général, mais les bouffées de chaleur sont plus nombreuses et dans l'ensemble la malade dit que le traitement folliculinique lui semble plus efficace.

Conclusions.

Nous pouvons diviser en trois catégories les femmes que nous avons traitées.

I. MALADES PRÉSENTANT DES TROUBLES NEURO-VÉGÉTATIFS MARQUÉS : Bouffées de chaleur, asthénie, anxiété, insomnie, vertiges, perte de la mémoire.

Chez la plupart de ces malades, les injections de testostérone calment les bouffées de chaleur, mais à ce résultat comparable à celui obtenu par la folliculine s'ajoute une amélioration marquée de l'état général et les malades constatent une augmentation de leur activité, avec souvent euphorie : et ceci ne se produit pas avec le traitement folliculinique.

Il y a cependant un point à préciser : chez certaines personnes très nerveuses, irritables et instables, les injections de testostérone s'accompagnent parfois d'une augmentation de l'irritabilité de sorte que, pour ces malades il faudra surveiller attentivement le traitement et le suspendre en cas d'aggravation des troubles.

II. MALADES PRÉSENTANT DES TROUBLES URINAIRES. — Nous avons obtenu des résultats remarquables chez des femmes castrées se plaignant de troubles urinaires secondaires à la castration : cystalgies, pollakiurie, mictions impérieuses et douloureuses, pesanteurs périnéales.

Ces malades ont vu leurs troubles s'amender dans des proportions considérables et même parfois disparaître complètement, alors qu'un traitement folliculinique n'avait donné aucun résultat.

L'amélioration par la testostérone s'est même parfois maintenue plus d'un an après cessation du traitement.

Signalons que pour certaines malades atteintes de troubles dystrophiques (prurit vulvaire) nous avons obtenu une amélioration relative des troubles par la testostérone.

III. MALADES PRÉSENTANT DES TROUBLES TROPHIQUES.

— Le traitement par la testostérone n'a donné aucun résultat favorable chez des malades présentant de gros troubles secondaires à la castration : atrophie vaginale parfois rapide et très marquée (distension vaginale 2 cm³, même moins) pour laquelle les malades viennent électivement consulter à cause de la dyspareunie qu'elle entraîne.

Dans ces cas, la testostérone améliore un peu les troubles neuro-végétatifs, souvent peu marqués d'ailleurs, présentés par ces femmes, mais n'a, ainsi qu'il fallait s'y attendre, aucune action sur le tractus génital ; et une atrophie vaginale considérable constitue une des contre-indications du traitement par la testostérone.

Inversement, à cause de cette absence d'action sur le tractus génital, la testostérone sera indiquée dans les cas de castration radiumthérapeutique pour métrorragies récidivantes par exemple, ou d'hystérectomie totale pour tumeur maligne, et dans tous les cas où l'on craindra de favoriser avec la folliculine le développement de lésions métaplasiques au niveau du col utérin ou du vagin.

Par conséquent le traitement des troubles de castration de la femme par les esters de testostérone comporte deux grandes indications :

- 1° Les troubles neuro-végétatifs avec bouffées de chaleur et prédominance du syndrome dépressif post-castral.

2° Les troubles urinaires secondaires à la castration.

Les *indications* de ces traitements sont formelles lorsqu'on veut obtenir une amélioration de ces troubles, sans agir sur le tractus génital.

Les *contre-indications* de ce traitement sont les suivantes :

- 1° Instabilité et nervosité exagérée des malades, car, dans ces cas on peut assister à une augmentation des troubles.
 - 2° Gros troubles trophiques au niveau du vagin, chez des femmes jeunes, dans ce cas le traitement folliculinique est alors indiqué.
-

IX

Utilisation de la testostérone en pédiatrie.

Développement de l'appareil génital du jeune garçon dans le syndrome adiposo-génital.

Aucune des thérapeutiques essayées pendant ces dernières années (poudres ou extraits d'organes) n'avait démontré la possibilité de provoquer, chez le jeune garçon, le développement de l'appareil génital aplasique.

Nous avons pu réaliser le développement de l'appareil génital d'enfants atteints de syndrome adiposo-génital grâce à l'injection d'esters de testostérone.

Les premiers résultats ont été publiés à l'Académie des Sciences par MM. Moricard et Bize, puis à la Société de Pédiatrie où ils ont été confirmés par MM. Lesné et Launay.

Nous allons résumer quelques-unes des observations les plus caractéristiques recueillies à la consultation des Enfants-Malades (Service du Dr Tixier) faite par M. Bize.

Les enfants présentant un syndrome adiposo-génital ont été examinés au point de vue neurologique, champ visuel, et selle turcique ; aucun ne présentait d'anomalies pouvant faire penser à une lésion hypophysaire.

Tous les enfants suivis ont été examinés au moins une fois par mois.

Le pénis a été mesuré au point de vue longueur et circon-

férence. Les testicules ont été mesurés au point de vue largeur et épaisseur.

Le développement de la pilosité pubienne et le développement mammaire ont également été étudiés.

On a de même examiné le poids, la taille et l'envergure de tous les enfants de façon systématique.

Voici les mesures présentées en longueur et en circonférence par le pénis chez les enfants normaux :

7 ans : 5/4,6 ; 8 ans : 5,3/4,8 ; 9 ans : 5,4/5 ; 10 ans : 5,4/5,2 ;
11 ans : 5,5/5,4 ; 12 ans : 6,2/6 ; 13 ans : 6,5/6 ; 14 ans :
7,7/7,6 ; 15 ans : 9,5/8,5.

OBSERVATION N° 1.

L'enfant Ren..., âgé de 14 ans, est examiné pour la première fois le 13 novembre 1936 et présente l'aspect classique de l'adiposogénital.

L'adipose typique est très développée ; il existe des bourrelets iliaques et les genoux viennent au contact.

Le faciès est arrondi. Les mains sont tièdes et humides.

La pilosité faciale est nulle ; la pilosité pubienne est tout à fait débutante.

L'érectilité mamelonnaire est nulle et les 2 mamelons sont invaginés. Le pénis a une hauteur de 3 cm., une circonférence de 5 cm.

Les testicules mesurent 2,2/1,2 cm.

Au point de vue intellectuel et social l'enfant est sociable, peu combattif, un peu craintif et travaille bien en classe.

Les 25 et 28 novembre et le 1^{er} décembre 1936 l'enfant reçoit une injection de 25 milligrammes d'acétate de testostérone (1), en tout 75 milligrammes.

La longueur du pénis mesurée alors est de 4,5 cm. et sa circonférence de 6,3 cm.

On ne note aucune modification testiculaire.

Le mamelon gauche est évaginé et il existe un léger degré d'érectilité mamelonnaire.

1. Stérandryl Roussel.

Les 4, 8, 13, 18, 24 et 29 décembre 1935 l'enfant reçoit chaque fois une injection de 25 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 150 milligrammes.

La longueur du pénis atteint après ce traitement 5 cm. et sa circonférence 6,5 cm. Il n'y a pas de modifications testiculaires. La pilosité pubienne est nette, formée d'une couronne de poils peu foncés, ayant 2 cm. de long et situés sur une surface de 2 cm. de rayon.

Les 15, 20, 25 et 29 janvier 1937 l'enfant reçoit chaque fois une injection de 20 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 80 milligrammes.

La longueur du pénis est de 5,5 cm., sa circonférence de 6,5 cm.

Les 4, 10, 16, 22 et 28 février 1937 l'enfant reçoit une injection de 20 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 100 milligrammes.

L'examen fait en mai 1937 montre que le pénis mesure 7,5 cm. de longueur et 7,6 cm. de circonférence.

Les testicules qui étaient en position haute au début du traitement n'ont pas bougé.

La pilosité pubienne est nette, formée de poils foncés de 2 à 3 cm. de longueur.

Les glandes mammaires sont bien formées et les deux mamelons sont évaginés et érectiles. Les aréoles mammaires ont 2 cm. de diamètre.

Il existe enfin un léger duvet labial débutant.

En mai 1937, l'enfant reçoit de 5 en 5 jours 5 injections de 10 milligrammes de propionate de testostérone, en tout 50 milligrammes.

Le dernier examen fait le 2 juin 1937 montre après un traitement total comprenant 445 milligrammes d'acétate et 50 milligrammes de propionate de testostérone que la longueur du pénis est passée de 3 à 7,5 cm. ; sa circonférence de 5 à 7,6 cm.

Les testicules n'ont pas été modifiés ni en position ni en volume.

Les poils pubiens sont devenus abondants.

Les glandes mammaires ont été très développées prenant presque le type féminin ; les mamelons sont saillants et érectiles : l'aréole mammaire est très visible.

Au point de vue caractère, l'enfant travaille bien, mais est toujours craintif.

Enfin, l'enfant a grossi régulièrement pendant le traitement et son poids est passé de 50 kgr. 600 à 54 kgr. 200.

Il a grandi de 6 cm. (1 m. 48 à 1 m. 54) et son envergure est passée de 1 m. 47 à 1 m. 56.

OBSERVATION N° 2.

L'enfant Roui..., âgé de 10 ans, est examiné pour la première fois *en juin* 1936 et présente l'aspect d'un adiposo-génital.

L'adipose est peu abondante dans la région pubienne, plus marquée dans les régions abdominale et mammaire.

Le pénis mesure 3 cm. de longueur et 4 cm. de circonférence.

Les testicules sont en situation ectopique, mais réductible et mesurent 2,6/1,4 cm.

Le système pileux n'est pas du tout développé.

En juillet et août 1936 l'enfant reçoit 2 fois par semaine une injection de 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 85 milligrammes.

Après ce traitement le pénis mesure 3 cm. de long et 4,9 cm. de circonférence. Les testicules ne sont pas modifiés.

La pilosité pubienne est toujours nulle.

Au point de vue caractère l'enfant est plus combattif, plus agité, il répond davantage à ses parents ; on note une augmentation de la hardiesse, de la mémoire.

Pendant le mois d'octobre et la première semaine de novembre 1936 l'enfant reçoit 2 fois par semaine une injection de 10 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 100 milligrammes ; la longueur du pénis après traitement est de 4,5 cm. et sa circonférence de 6,3 cm.

On note l'existence de quelques poils pubiens à la racine de la verge. Les testicules sont toujours en situation ectopique.

Au point de vue caractère l'enfant discute de plus en plus, modifie ses jeux et est plus combattif.

Les 13, 17, 21, 24 et 28 novembre et le 1^{er} décembre 1936 l'enfant reçoit une injection de 40 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 240 milligrammes.

La longueur du pénis est alors de 4,8 cm. et sa circonférence de 7 cm.

Les modifications du caractère persistent.

Les 7, 11, 17, 22, 28 décembre et le 2 janvier 1937 l'enfant reçoit chaque fois une injection de 25 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 150 milligrammes.

Le pénis mesure 5 cm. de long et 7 cm. de circonférence.

La pilosité pubienne est nette, formée de poils de 1 cm. de longueur en couronne, de 1 cm. de rayon à la racine du pénis.

Les glandes mammaires sont un peu développées et le réflexe d'érectilité mammaire est net.

L'enfant reçoit alors tous les 8 jours une injection de 20 milligrammes d'acétate de testostérone pendant 2 mois, en tout 180 milligrammes.

Le dernier examen fait montre après un *traitement total de 655 milligrammes d'acétate de testostérone* que la longueur du pénis est passée de 3 à 5 cm. et sa circonférence de 4 à 7 cm. Les testicules n'ont pas été modifiés.

La pilosité pubienne est maintenant nette, formée de poils de 2 à 3 cm. de longueur.

Les modifications mammaires existent, mais ne sont pas très nettes.

Au point de vue caractère l'enfant est combattif et revendicatif.

Le poids de l'enfant est passé de 36 kgr. 700 à 43 kgr. 400 ; sa taille de 1 m. 34 à 1 m. 41 ; son envergure de 1 m. 33 à 1 m. 44.

Le traitement est alors arrêté. L'enfant est revu quelques semaines après ; il est plus calme mais continue à sentir une impression de force et à se défendre énergiquement lorsqu'on le taquine.

OBSERVATION N° 3.

L'enfant Lo..., âgé de 13 ans, est examiné pour la première fois le 30 novembre 1936, il présente l'aspect d'un adiposo-génital.

La topographie de l'adipose est classique.

Le pénis mesure 3,5 cm. de long et 5,9 cm. de circonférence. Les testicules ont 3 cm./2 cm.

La pilosité pubienne est débutante ; la pilosité faciale et axillaire est nulle.

Les glandes mammaires ne sont pas développées, mais les 2 mamelons sont érectiles.

Il s'agit d'un enfant calme, sociable.

En décembre 1936 l'enfant reçoit 2 fois par semaine 25 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 200 milligrammes.

En janvier 1937, le pénis mesure 5 cm. de longueur et 6,8 cm. de circonférence. Les testicules ne sont pas modifiés.

La pilosité pubienne a augmenté et est formée de poils de 2 cm. de long situés en couronne autour de la racine de la verge.

Il n'y a pas de modifications mammaires.

Au point de vue caractère l'enfant n'est ni plus combattif ni moins nonchalant, mais tend à se libérer de la tutelle maternelle et préfère maintenant sortir seul.

En janvier et février 1937 l'enfant reçoit tous les 5 jours une injection de 25 puis de 20 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 215 milligrammes.

Le pénis mesure 7 cm. de longueur et 8 cm. de circonférence. Les testicules ont un peu diminué et mesurent 2,6 cm./1,9 cm.

Au point de vue caractère on note une grosse amélioration ; l'enfant est moins nonchalant, cherche à s'occuper, aide sa mère. Il sort seul et sait mieux se débrouiller lorsqu'il a des courses à faire.

En mars et avril 1937 l'enfant reçoit d'abord 3 fois 20 milligrammes, puis 6 fois 10 milligrammes d'acétate de testostérone à raison de une injection tous les 5 jours, en tout 120 milligrammes.

Le pénis a 7,5 cm. de longueur et 8,5 cm. de circonférence. Les testicules n'ont pas été modifiés.

La pilosité pubienne est maintenant importante, formée de poils de 5 cm. de long assez touffus. La pilosité axillaire débute.

Les glandes mammaires ne sont pas développées, mais les 2 mamelons sont érectiles.

En mai 1937, on fait 6 injections de 10 milligrammes de propionate de testostérone, en tout 60 milligrammes. On ne note aucune modification nouvelle.

Chez cet enfant l'injection de 535 milligrammes d'acétate de testostérone et de 60 milligrammes de propionate a provoqué le développement du pénis dont la longueur est passée de 3,5 cm. à 7,5 cm. et la circonférence de 5,9 cm. à 8,5 cm.

Elle a provoqué l'apparition et le développement de la pilosité pubienne et axillaire et des modifications importantes du caractère.

Il n'y a eu aucune action sur l'adipose ; le poids de l'enfant est passé de 64 kgr. à 71 kgr. 300, mais l'enfant a grandi et la taille est passée de 1 m. 57 à 1 m. 65 ; l'envergure de 1 m. 60 à 1 m. 66.

OBSERVATION N° 4.

L'enfant Lau..., âgé de 13 ans, est examiné pour la première fois en octobre 1936 et présente l'aspect habituel des adiposogénitaux.

Le pénis mesure 5 cm. de longueur et 6 cm. de circonférence. Les testicules sont en position haute et mesurent 3,8 cm./2,2 cm.

La pilosité suspubienne est formée de quelques poils situés autour de la racine de la verge.

La figure est glabre et il n'existe pas de pilosité axillaire.

Au point de vue caractère l'enfant est spontanément serviable, il est combattif, mais à titre de réaction seulement.

En novembre et décembre 1936 l'enfant reçoit 2 fois par semaine une injection de 25 milligrammes d'acétate de testorérone, en tout 300 milligrammes.

Le pénis mesure 6 cm. de longueur et 6,8 cm. de circonférence. Les testicules ne sont pas modifiés en situation ni en taille. La pilosité inguinale est formée de poils de teinte foncée de 2 cm. de longueur situés en une couronne de 3 cm. de diamètre.

Il n'existe pas de nodosité sous-mammaire, mais on note que les 2 mamelons sont érectiles.

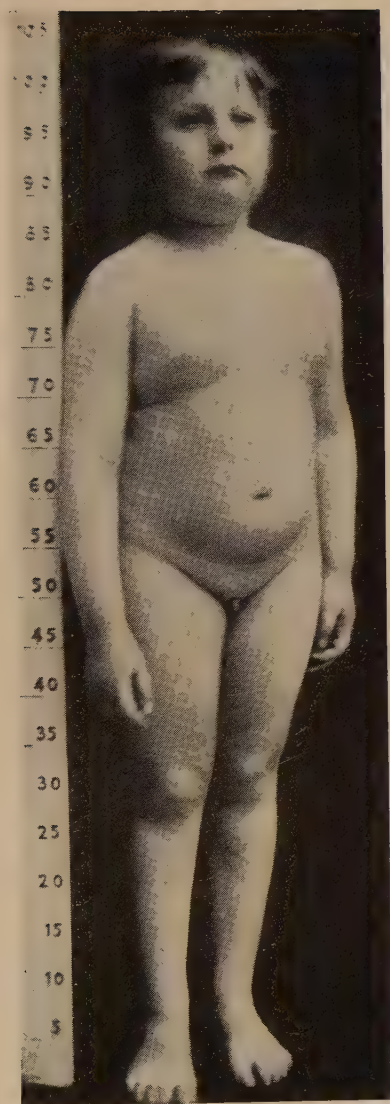
Les piqûres fatiguent un peu l'enfant qui est pleurnichard. La scolarité est médiocre, et l'enfant se rebelle souvent vis-à-vis de ses parents.

En février et mars 1937 l'enfant reçoit 11 injections de 20 milligrammes d'acétate de testostérone, une tous les 5 jours, en tout 220 milligrammes.

Le pénis mesure 8 cm. de longueur et 8,2 cm. de circonférence.

La pilosité inguinale est nette, formée de poils assez touffus.

Les mamelons sont bien formés et érectiles.



Enfant Leb...

Syndrome adipo-génital pur
(avant traitement).



Enfant Leb...

après avoir reçu 420 milligr. d'acétate
de testostérone.

En avril 1937 l'enfant reçoit 8 injections de 10 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 80 milligrammes.

Pour un traitement total de 620 milligrammes d'acétate de testostérone.

Le pénis a 8 cm. de longueur et 8,3 cm. de circonférence.

Les testicules n'ont pas été modifiés : 3,8 cm./2,3 cm.

La pilosité pubienne est bien développée.

Le visage se transforme et prend le type masculin. Il existe un début de pilosité zygomatique.

La voix devient plus grave.

La scolarité est toujours médiocre et l'enfant préfère le jeu au travail.

Au cours du traitement le poids de l'enfant est passé de 52 kgr. 900 à 55 kgr. Sa taille de 1 m. 53 à 1 m. 59. Son envergure de 1 m. 54 à 1 m. 68.

L'enfant est revu 4 mois après la cessation du traitement. Il présente un développement génital normal, une pilosité abondante.

OBSERVATION N° 5.

L'enfant Leb..., âgé de 8 ans $1/2$, est examiné pour la première fois le 21 octobre 1936. Il présente un syndrome adiposo-génital assez net et ses 2 testicules sont en position ectopique.

Le pénis est de très petite taille et mesure 2,6 cm. de longueur et 4,1 cm. de circonférence.

Le scrotum n'est pas développé et les testicules ectopiques ne sont pas perceptibles.

L'enfant est assez intelligent, ne se défend pas quand on l'attaque, le travail scolaire est médiocre.

En octobre et au début de novembre 1936 l'enfant reçoit 12 injections de 10 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 120 milligrammes.

Le pénis mesure 4 cm. de longueur et 4,9 cm. de circonférence.

Les testicules ne sont pas perceptibles.

L'enfant travaille mieux en classe, comprend mieux, s'intéresse davantage à ce qui l'entoure. Il devient plus combattif et blesse un de ses camarades.

En novembre 1936 l'enfant reçoit 6 injections de 25 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 150 milligrammes.

Le pénis mesure 4,5 cm. de longueur et 5,5 cm. de circonférence.

L'enfant devient indiscipliné, travaille moins bien.

En décembre 1936 l'enfant reçoit 6 injections de 25 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 150 milligrammes.

Après un traitement total comprenant 420 milligrammes d'acétate de testostérone, la longueur du pénis est passée de 2,6 cm. à 5 cm. ; sa circonférence de 4,1 cm. à 5,7 cm.

La pilosité pubienne commence à apparaître formée de quelques poils foncés de 3 cm. de long. La pilosité axillaire est nulle.

On note un développement scrotal manifeste et les bourses ont maintenant 3 cm. de hauteur. L'ectopie testiculaire n'a pas été modifiée. L'enfant est devenu plus turbulent et s'est fait mordre par un chien. Etant donné l'âge de l'enfant, on cesse le traitement de testostérone et l'on institue un traitement par l'hormone gonadotrope pour agir sur l'ectopie.

Pendant le traitement par la testostérone le poids de l'enfant est resté sensiblement le même : 38 kgr., mais il a grandi de 7 cm. (119 à 126° et l'envergure est passée de 1 m. 23 à 1 m. 30.

OBSERVATION N° 6.

L'enfant Ame..., âgé de 13 ans, est examiné pour la première fois en octobre 1936, il présente un syndrome adipo-génital¹ assez net, avec adipeuse abdominale et mammaire développée. Les 2 mamelons sont peu saillants et ne sont pas érectiles.

Le pénis a 4,2 cm. de longueur et 6 cm. de circonférence.

Les testicules sont en place et mesurent 3,2 cm./1,8 cm.

L'enfant est sociable et très obéissant.

En octobre 1936 on fait à l'enfant 2 fois par semaine une injection de 10 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 120 milligrammes.

En novembre, l'enfant reçoit une injection de 25 milligrammes d'acétate de testostérone tous les 5 jours, en tout 150 milligrammes.

En janvier 1937, le pénis mesuré 5,2 cm. de longueur et 7,2 cm.

de circonférence. Les testicules ont légèrement diminué et mesurent 2,6 cm./1,8 cm.

L'enfant est toujours un peu craintif, mais répond davantage, la scolarité est meilleure.

Pendant les trois mois de traitement, le poids de l'enfant est passé de 54 kgr. à 62 kgr. Sa taille de 1 m. 57 à 1 m. 60. Son envergure de 1 m. 58 à 1 m. 63.

OBSERVATION N° 7.

L'enfant Ach... est examiné pour la première fois en mai 1936 ; il est âgé de 14 ans et présente un syndrome adipo-génital fruste.

L'adipose est assez marquée dans les régions abdominale, fessière, mammaire.

Le pénis mesure 3,5 cm. de longueur et 2,8 cm. de circonférence.

Les testicules mesurent 3,5 cm./2,8 cm.

La pilosité est nulle.

Au point de vue caractère l'enfant n'est pas batailleur, mais se défend lorsqu'on l'attaque. Il est assez intelligent et travaille bien en classe.

Fin juin et juillet 1936 l'enfant reçoit tous les 5 jours une injection de 10 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 70 milligrammes.

Le pénis mesure 6 cm. de longueur et 5,7 cm. de circonférence.

La pilosité pubienne commence à apparaître.

L'enfant devient plus combattif, plus agressif.

Il n'y a pas d'amélioration de la scolarité.

En juillet, août et septembre 1936 l'enfant reçoit par semaine deux injections de 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 140 milligrammes.

Le pénis mesure alors 6,5 cm. de longueur et 7 cm. de circonférence.

La pilosité pubienne est formée de duvet et de quelques poils foncés autour de la racine du pénis. La pilosité faciale et axillaire est toujours nulle. L'adipose mammaire est plus molle et il existe au niveau des seins un réflexe pilo-moteur.

La voix est plus éraillée, un peu voilée. Le larynx n'est pas visible extérieurement.

En octobre et en novembre 1936 l'enfant reçoit deux fois par semaine une injection de 20 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 200 milligrammes.

Après un traitement total comprenant 380 milligrammes d'acétate de testostérone, le pénis mesure 7,8 cm. de longueur et 8 cm. de circonférence.

La pilosité pubienne est nette, formée de poils confluents de 3 cm. de long situés sur une surface de 3 cm. de diamètre.

Pendant le traitement, le poids de l'enfant est passé de 49 kgr. à 52 kgr. ; sa taille de 1 m. 47 à 1 m. 52 ; son envergure de 1 m. 49 à 1 m. 51.

OBSERVATION N° 8.

L'enfant Bè..., âgé de 11 ans, est examiné pour la première fois en juin 1936. Il présente une adipose fruste, des testicules en ectopie et a quelques signes de puberté débutante.

Le pénis mesure 4 cm. de longueur et 6,1 cm. de circonférence.

La pilosité pubienne est nette.

Les testicules sont en ectopie réductible et mesurent 2,4 cm./1,2 cm.

En juillet 1936, on fait à l'enfant tous les 5 jours une injection de 10 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 70 milligrammes.

Le pénis mesure 5,2 cm. de longueur et 6,2 cm. de circonférence. La veine dorsale de la verge est nettement visible.

L'enfant devient moins doux, plus combattif.

Le traitement est cessé jusqu'en octobre 1936.

A ce moment, le pénis mesure 5 cm. de longueur et 5,5 cm. de circonférence ; la pilosité pubienne est nulle.

Les testicules sont toujours ectopiques.

En octobre 1936 l'enfant reçoit 2 fois par semaine une injection de 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 30 milligrammes.

Le pénis mesure 5,2 cm. de longueur et 5,8 cm. de circonférence.

La pilosité pubienne est formée de quelques poils bruns situés à la racine de la verge.

Au point de vue caractère on note une augmentation de l'agitation et de la désobéissance. L'enfant s'intéresse plus à ce qui l'entoure.

Fin octobre et novembre 1936, injection de 20 milligrammes d'acétate de testostérone deux fois par semaine, en tout 240 milligrammes.

Le pénis mesure 6 cm. de longueur et 6 cm. de circonférence.

Les testicules ne sont pas modifiés.

On ne note pas de modifications mammaires, mais le mamelon est érectile. La pilosité n'est pas modifiée davantage.

L'enfant est agité, batailleur, indépendant.

Fin novembre et en décembre l'enfant reçoit 2 fois, puis une fois par semaine une injection de 25 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 300 milligrammes.

Le pénis mesure 6,2 cm. de longueur et 6 cm. de circonférence.

Le caractère n'est pas modifié.

On remplace alors le traitement d'acétate par un traitement de propionate de testostérone.

En février, mars et au début d'avril 1937 l'enfant reçoit 2 fois par semaine une injection de 10 milligrammes de propionate de testostérone, en tout 200 milligrammes.

Le pénis mesure 7 cm. de longueur et 6 cm. de circonférence.

La pilosité pubienne comprend quelques poils de 2 cm. de longueur.

On note la présence d'un nodule sous-mamelonnaire de la dimension d'une cerise. L'aréole est pigmentée. Le mamelon est érectile.

Au point de vue caractère l'acétate de testostérone énerve plus l'enfant et le rend plus actif que le propionate.

La scolarité est toujours médiocre.

L'enfant conserve sa voix juvénile.

Depuis le dernier traitement de propionate, on remarque l'apparition de taches pigmentées brunâtres siégeant dans la région dorsale au point de friction du banc d'école.

Dose totale de testostérone injectée : 610 milligrammes d'acétate et 200 milligrammes de propionate.

Le poids de l'enfant pendant le traitement est passé de 36 kgr.200 à 39 kgr. ; sa taille de 1 m. 34 à 1 m. 40. Son envergure de 1 m. 32 à 1 m. 40.

OBSERVATION N° 9.

L'enfant Mau..., âgé de 15 ans, est examiné pour la première fois le 30 octobre 1936 et présente une hypotrophie pondérale et staturale nette avec absence pubertaire. L'adipose est nulle.

L'enfant est petit, mesure 1 m. 35 et pèse 31 kgr. 150. Il a 1 m. 36 d'envergure.

Le pénis mesure 4,5 cm. de longueur et a 6,5 cm. de circonférence.

Les testicules mesurent 3,5/2 cm.

La pilosité est nulle.

Il n'y a aucun développement mammaire ; les mamelons sont peu saillants.

Au point de vue intellectuel il s'agit d'un enfant à l'air éveillé, paraissant intelligent, mais qui est instable.

En novembre 1936 l'enfant reçoit 10 injections de 5 milligrammes de propionate de testostérone, en tout 50 milligrammes.

Le pénis mesure 5,5 cm. de longueur et a 6,8 cm. de circonférence.

En décembre 1936 l'enfant reçoit 5 fois 10 milligrammes de propionate de testostérone, en tout 50 milligrammes.

En janvier, février, mars et avril 1937 l'enfant reçoit une fois par semaine une injection de 20 milligrammes d'acétate de testostérone, soit en tout pour 3 mois 1/2 320 milligrammes.

Le pénis mesure alors 7 cm. de longueur et 7 cm. 4 de circonférence. Les testicules ne sont pas modifiés.

Du 15 avril au 15 mai 1937 l'enfant reçoit tous les 4 jours une injection de 10 milligrammes de propionate de testostérone, en tout 60 milligrammes.

Après un traitement comprenant 160 milligrammes de propionate et 320 milligrammes d'acétate de testostérone la longueur du pénis est passée de 4,5 cm. à 7 cm. et sa circonférence de 6,5 à 8,4 cm.

On note l'apparition de quelques poils pubiens.

L'érectilité mamelonnaire est nette.

Pendant les 7 mois de traitement l'enfant a grossi de 1 kgr. 350

et pèse maintenant 32 kgr. 500. Il a grandi de 4 cm. et son envergure est passée de 1 m. 36 à 1 m. 41.

OBSERVATION N° 10.

L'enfant Ba..., âgé de 14 ans 1/2, est examiné pour la première fois le 1^{er} octobre 1936, il présente un aspect de type juvénile et un retard pubertaire très net.

Le pénis a 6 cm. de longueur et 6,4 cm. de circonférence.

Les testicules mesurent 3,2 cm./1,5 cm.

L'enfant mesure 1 m. 35 et pèse 30 kilos.

Le système pileux est peu développé, le faciès de l'enfant est glabre.

En octobre et la 1^{re} semaine de novembre 1936 on fait une injection de 25 milligrammes d'acétate de testostérone tous les 5 jours, en tout pour les 2 mois 185 milligrammes.

Après ce traitement le pénis mesure 7,8 cm. de longueur et 7,2 cm. de circonférence. Les testicules ont légèrement diminué de taille et mesurent 3 cm./1,5 cm.

En février et mars 1937 l'enfant reçoit 12 injections de 20 milligrammes d'acétate de testostérone régulièrement de 5 en 5 jours, en tout 240 milligrammes.

Le système pileux de l'enfant commence à se développer. Les poils pubiens ont 3 cm. de long.

Le faciès est glabre.

Le caractère de l'enfant n'a pas changé, mais la voix a mué et le larynx est assez saillant.

En avril 1937 l'enfant reçoit 3 injections de 20 milligrammes, puis 3 injections de 10 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 90 milligrammes.

Le pénis a 8,5 cm. de longueur et 8 cm. de circonférence.

On commence à percevoir une petite nodosité sous-mammaire de la taille d'un grain de millet. L'érectilité mamelonnaire est nette.

La voix a mué.

En mai 1937 l'enfant reçoit 5 injections de 10 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 50 milligrammes.

Les modifications du pénis n'ont pas changé. Les testicules ont un peu diminué et mesurent 2,8 cm./1,6 cm.

La nodosité sous-mammaire a 1 cm. de largeur ; l'aréole est pigmentée et le mamelon érectile.

La pilosité pubienne est importante et les poils ont 5 cm. de long.

On revoit l'enfant après trois mois de repos. Le traitement total a été de 455 milligrammes d'acétate de testostérone.

Les signes pubertaires sont évidents.

Le pénis a 9 cm. de longueur et 9 cm. 5 de circonférence.

La pilosité pubienne est bien développée.

La pilosité axillaire est nette.

La moustache commence à apparaître.

La musculature se développe.

Chez cet enfant qui présentait un retard pondéral et statural qui semblait fixé le poids est passé de 30 kgr. à 39 kgr. en un an. La taille de 1 m. 35 à 1 m. 46. L'envergure de 1 m. 43 à 1 m. 53.

OBSERVATION N° 11.

L'enfant Burg..., âgé de 14 ans, présente un tractus génital normal, mais a été traité par la testostérone parce qu'il présentait de l'incontinence d'urine malgré toutes les thérapeutiques essayées.

Le traitement n'a eu aucune action sur l'énurésie et a seulement accéléré les phénomènes pubertaires.

L'enfant a d'abord présenté de l'incontinence d'urine jusqu'à l'âge de 4 ans. Pendant 6 mois il a alors été propre, puis l'incontinence a récidivé et dure encore sans que l'enfant paraisse y prêter attention.

Lorsqu'on commence le traitement il s'agit d'un enfant normalement développé pesant 41 kgr. 100 et mesurant 1 m. 48.

Le pénis mesure 5 cm. de longueur et 6,2 cm. de circonférence.

Les testicules sont normaux et mesurent 3,5/1,5 cm.

Il existe une pilosité débutante à la racine de la verge.

L'enfant est peureux, peu combattif. Il comprend assez bien en classe.

En juillet 1936 on fait à l'enfant tous les 5 jours une injection de 10 milligrammes d'acétate de testostérone.

Le pénis mesure 5 cm. 3 de longueur et 6,2 cm. de circonférence.
La veine dorsale de la verge est nettement visible.

Les testicules ne sont pas modifiés. La pilosité n'est pas augmentée.

L'enfant est plus nerveux, plus batailleur ; il dort bien.

Il n'y a aucune modification de l'incontinence.

On essaie alors de faire de la psychothérapie qui améliore un peu les choses. L'enfant n'urine plus la nuit que tous les 5 jours environ.

En juillet, août et septembre 1936 l'enfant reçoit des injections de 5 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 165 milligrammes.

Le pénis mesure 6 cm. de longueur et 6,2 cm. de circonférence.

Les testicules ne sont pas modifiés.

Le caractère de l'enfant est identique.

En octobre 1936 l'enfant reçoit des injections de 20 milligrammes d'acétate de testostérone (2 par semaine), en tout 240 milligrammes.

Le pénis mesure 6 cm. de longueur et 6,8 cm. de circonférence.

Il n'y a pas de modifications testiculaires.

La voix commence à muer. La scolarité est meilleure.

Il n'y a aucune amélioration au point de vue énurésie.

En novembre et en décembre 1936 l'enfant reçoit tous les 5 jours une injection de 25 milligrammes d'acétate de testostérone, en tout 325 milligrammes.

Le pénis mesure 6,5 cm. de longueur et 6,9 cm. de circonférence.

La pilosité pubienne est nette, les poils pubiens ont 2 cm. de long. Il existe une petite nodosité sous-mammaire et une érectilité mamelonnaire nette.

Il n'y a aucune amélioration notable de l'énurésie. L'enfant s'arrête d'uriner sous lui pendant les vacances et recommence lorsqu'il retourne en classe.

Conclusions.

Nous publions les observations de 7 enfants atteints de syndrome adipo-génital, de 3 enfants présentant un retard pubertaire marqué et d'un enfant présentant un développement pondéral et statural normal mais qui est énurétique.

Chez tous ces enfants nous avons obtenu un développement manifeste du tractus génital et des modifications de type pubertaire par l'injection d'esters de testostérone.

Cette action a été surtout manifeste au niveau du pénis et l'on peut prendre le développement pénien comme critère de l'action de la testostérone chez le jeune garçon.

Action sur le pénis. — Il suffit de doses de l'ordre de 100 mgr. d'acétate de testostérone pour provoquer un développement net du pénis. Des doses de l'ordre de 200 à 400 mgr. d'esters de testostérone font varier les dimensions du pénis dans les proportions suivantes :

Enf. Re... Longueur passe de 3 à 7,5 cm. Circonférence de 5 à 7,6 cm.

Enf. Lo... Longueur passe de 3,5 à 7 cm. Circonférence de 5,9 à 8,5 cm. L'augmentation porte sur le pénis et non sur le prépuce.

On note de façon constante et précoce le développement de la veine dorsale de la verge qui devient volumineuse et flexueuse.

Action testiculaire. — Le déclenchement de la spermatogenèse et de la fonction endocrinienne testiculaire est conditionnée par une action mitosinique. Le traitement par la testostérone aux doses que nous avons employées n'exerce pas d'action nette sur le volume des testicules. Nous avons parfois observé une très faible diminution du volume testiculaire en accord avec les résultats expérimentaux.

Chez des enfants présentant des testicules en position ectopique il n'y a aucune descente testiculaire.

Action de développement pileux. — Les injections d'esters de testostérone conditionnent l'apparition et l'augmentation des poils pubiens.

Ceci a été particulièrement net chez l'enfant L... qui présentait avant le traitement une zone de poils peu fournis

situés sur une surface de 1 cm. autour de la racine du pénis.

Après 150 mgr. d'acétate de testostérone les poils avaient 2 cm. de long et occupaient une zone arciforme sur une surface de 3 cm. environ.

Après 660 mgr. d'acétate et 20 mgr. de propionate de testostérone les poils deviennent très touffus et ont 5 cm. de long.

La pilosité zygomatique et faciale apparaît après injection de 500 mgr. d'acétate de testostérone chez les enfants L... et Re...

Action sur la voix. — Elle est changée, devient plus grave et l'on assiste à un début de mue chez les enfants Lau... Ach... et Ba...

Action sur le poids et la taille. — Chez des infantiles dont le poids et la taille semblaient fixés très en dessous de la normale nous avons obtenu par injection de 550 mgr. d'acétate de testostérone (Enf. Ba...) une augmentation de poids de 9 kgr., une augmentation de la taille de 9 cm. et l'envergure a crû de 10 cm.

Le poids, la taille et l'envergure des enfants traités ont en général augmenté régulièrement pendant toute la durée du traitement.

Modifications mammaires. — Chez un des enfants traités l'injection de 720 mgr. d'acétate de testostérone a provoqué la pigmentation de l'aréole mammaire et l'apparition de tubercules de Montgomery.

Chez l'enfant Re... dont les 2 mamelons étaient invaginés au début, 75 mgr. d'acétate de testostérone ont fait évaginer le mamelon gauche ; pour 445 mgr. d'acétate de testostérone les 2 mamelons étaient évaginés et après une nouvelle injection de 60 mgr. de propionate de testostérone les seins très développés prenaient le type féminin.

Avec des doses de 150 à 200 mgr. d'acétate de testostérone on obtient une érectilité mamelonnaire très nette.

Chez un des enfants une dose de 200 mgr. d'acétate de testostérone a provoqué l'apparition d'une glande mammaire dure, limitée et bien mobilisable.

Modifications pigmentaires. — Le traitement par la testostérone fait, nous avons vu apparaître la pigmentation de l'aréole des seins. Chez un des enfants qui avait été traité par des doses importantes d'acétate et de propionate nous avons constaté l'apparition à la fin du traitement d'une zone brunâtre pigmentée, dans la région dorsale au niveau du point de frottement du banc d'école.

Modifications psychiques. — L'activité spontanée des enfants est en général beaucoup augmentée et l'on observe en général une augmentation de la force musculaire.

Chez presque tous les enfants la scolarité a été meilleure.

Surtout on assiste au développement de l'esprit d'initiative, à une diminution de la timidité, à une augmentation de l'esprit combattif des enfants. Certains sont devenus plus coléreux.

Au point de vue comportement sexuel on ne note pas de modifications nettes.

Enfin signalons que chez un enfant atteint d'énurésie il n'y a eu aucune modification après traitement et l'incontinence d'urines a persisté.

Des résultats précédents on peut conclure que le traitement par les esters de testostérone développe le tractus génital aplasique des jeunes garçons et provoque l'apparition ou l'accélération des modifications pubertaires.

Il est surtout actif pendant la période pubertaire ou pré-pubertaire et s'applique alors à des enfants de 12 à 13 ans présentant un syndrome adiposo-génital plus ou moins net,

un tractus génital non développé et un psychisme sans maturité.

Ce traitement s'applique également à des enfants plus âgés présentant un retard pubertaire et des anomalies pondérales et staturales de type juvénile.

Chez les très jeunes enfants ce traitement est inutile et devra être évité en raison de la possibilité de faire survenir des modifications de type pubertaire de façon trop précoce avant la puberté.

X

Conclusions.

Nos conclusions sont de deux ordres, elles portent :

- 1° *Sur l'action des esters de testostérone* sur l'antéhypophyse de la rate castrée et le tractus génital du rat mâle.
- 2° *Sur l'utilisation thérapeutique de ces substances.*

Nous avons apporté les premières observations montrant que l'on peut provoquer le développement de l'appareil génital des enfants atteints de syndrome adiposo-génital et précisé les indications thérapeutiques de l'hormone mâle en gynécologie.

I. — CONCLUSIONS PHYSIOLOGIQUES.

Nous avons confirmé les faits suivants :

L'injection d'esters de testostérone (acétate, propionate) provoque le développement des caractères sexuels secondaires (dérivés wolffiens) chez les mammifères.

Elle agit spécialement sur le développement du pénis et des glandes annexes, des vésicules séminales et de la prostate et sur l'activité sécrétoire des canaux déférents.

Elle ne provoque pas le développement du testicule.

Nous avons mis en évidence l'action de l'acétate de testostérone sur l'antéhypophyse des rates castrées et démontré

que chez ces animaux l'injection d'ester de testostérone fait disparaître les cellules de castration de l'antéhypophyse.

La testostérone a une action plus prolongée sous forme d'acétate ou de propionate que sous forme d'hormone pure.

II. — CONCLUSIONS THÉRAPEUTIQUES.

Nous avons montré qu'il est possible de provoquer artificiellement le développement de l'appareil génital du jeune garçon.

Nous avons ainsi déterminé : 1^o les indications fondamentales, et 2^o la posologie des esters de testostérone chez l'enfant.

Il est possible de provoquer le développement du pénis chez des enfants atteints de syndrome adiposo-génital dont l'appareil génital a un développement insuffisant.

Ceci s'accompagne d'apparition des caractères pubertaires (pilosité sus-pubienne, modifications de la voix, modifications du psychisme).

La longueur du pénis augmante de 3,5 à 4 cm.

Dans les conditions de nos traitements nous n'avons pas eu de régression importante du testicule ; cependant chez quelques enfants il y a eu une diminution légère des diamètres testiculaires.

Les doses utilisées sont assez élevées, elles sont de l'ordre de 200 à 500 mgr. ; elles sont dix fois supérieures à celles utilisées en gynécologie pour obtenir le développement du tractus génital de la femme par le benzoate de folliculine.

Ceci oblige à faire des réserves quant à la généralisation de notre thérapeutique.

On sait que les esters de testostérone provoquent une diminution de poids du testicule. On connaît d'autre part les effets dystrophiques déclanchés par l'action massive des hormones sexuelles. L'utilisation de ces hormones en un

traitement discontinu semble permettre d'éviter ces complications thérapeutiques.

En gynécologie. — Le traitement par les esters de testostérone s'applique aux malades atteintes de *troubles neuro-végétatifs de la castration*. Il semble que ceux-ci relèvent d'un déséquilibre existant entre le sympathique cervical et l'antéhypophyse. L'injection d'ester de testostérone donne des améliorations analogues ou même supérieures à celles obtenues avec le benzoate de folliculine.

On pourra utiliser la testostérone dans tous les cas où l'on veut traiter les troubles de castration sans agir sur le tractus génital de la femme (castration, radiumthérapique par exemple).

La castration est parfois suivie de *troubles génito-urinaires* qui peuvent être améliorés par la testostérone.

Les doses de testostérone utilisées pour le traitement des troubles fonctionnels, en gynécologie, sont de 15 à 30 mgr par mois.

Nous avons, grâce à l'étude de l'activité physiologique de l'acétate de testostérone et aux connaissances que nous avons antérieurement acquises sur la posologie des hormones sexuelles femelles pu apporter les premières observations de développement artificiel de l'appareil génital du jeune garçon et de traitement des troubles de castration de la femme par l'hormone mâle synthétique.

Vu : le Président de la thèse,

P. MOCQUOT.

Vu : le Doyen,

M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

RÉFÉRENCES DE BASE DE CE TRAVAIL

MOCQUOT (P.) et MORICARD (R.). — Action de l'hormone mâle (acétate de testostérone) dans les troubles de castration chez la femme. *Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie*, déc. 1936, n° 10, p. 757.

— Etude préliminaire des effets provoqués par l'hormone mâle (acétate de testostérone) sur les troubles fonctionnels urinaires de la femme et de l'utilisation des hormones mâles en gynécologie. *Bulletin Soc. d'Obst. et de Gyn.*, n° 10, déc. 1936, p. 758.

MORICARD (R.) et BIZE (P. R.). — Développement du pénis provoqué chez l'enfant par l'injection d'acétate de testostérone. *C. R. Acad. des Sciences*, t. 204, p. 1044, séance du 8 févr. 1937.

— Premières observations du développement du pénis provoqué chez l'enfant par l'injection d'acétate et de propionate de testostérone et modifications psychiques provoquées par l'injection de testostérone chez les jeunes garçons. *Soc. de Pédiatrie*, séance 19 janv. 1937 ; *Bul. S. Péd.*, p. 26-38, t. 1.

MORICARD (R.), BIZE (P. R.) et SAULNIER (F.). — Développement de l'appareil génital et modifications psychologiques à type pubertaire provoquées par les injections hormonales. *Soc. de Pédiatrie*, séance du 6 juillet 1937 ; *Bul.*, p. 477, t. 7.

BROWMANN (L. G.). — Effets de l'androstérone et de la testostérone dans le cycle de l'œstrus du rat. *Biol. and Med.*, 36, 205-208, mars 1937.

- BULLIARD (H.) et RAVINA (A.). — Effet de la testostérone sur Cairina. *Soc. de Biol.*, 12 févr. 1938, t. 127, p. 525.
- BUTENANDT (A.). — Ueber die chemische Untersuchung. der Sexualhormon. *Zeitschr. f. Angew. Chem.*, 44, 1931, p. 905-945, 1932, p. 655.
- Biochemistry of the stérol group. *Soc. of chemical industry*, oct. 2, nov. 6 and dec. 11 1936.
- BUTENANDT (A.) et HANISCH (W.). — Ueber die Umwandlung des Dehydroandrostérons in 4 Androsten-ol (17)-on (3) (Testostéron) ein Weg zur Darstellung des Testosterons aus Cholesterin. *Ber. der. deutsch. chem. Gesellsch.*, 68, 1935, p. 1859.
- CALLOW (R. K.). — The prolongation of the physiological activity of androsteron by esterification. *Journ. of Physiol.*, 86, p. 49, 1936.
- CHAMPY (C.) et KRITSCH (N.). — Etude histologique de la crête des gallinacés et de ses variations sous l'influence des facteurs sexuels. *Arch. Morph. gén. expér.*, n° 25, 1926.
- COTTE (G.), MARTIN (J.-F.), MANKIEWICZ (E.). — Recherches sur l'action du propionate de testostérone sur le tractus génital de la lapine. *Gynécologie*, 36, 561-588, oct. 1937.
- CUTULY (E.), MC CULLAGH (D. R.) et CUTULY (E. C.). — *Am. Journ. of Physiol.*, 1937, 119-121.
- DAVID (K.), DINGEMANSE (E.), FREUD (I.) et LAQUEUR (E.). — Ueber Kristallinisches männliches Hormon aus Hoden (Testosteron) wirksamer als aus Harn oder aus cholesterin bereitetes Androsteron. *Zeitschr. f. Physiol. chem.*, 233, 1935, p. 281.
- DEANESLY (R.) et PARKES (A. S.). — Hormones and the question of accessory substances. *Lancet*, t. 230, Ap. 1936, p. 837, n° 3876.
- On male hormones and the question of accessory substances. *The Lancet*, Ap. 11, 1936, n° XV, vol. I.
- Testosterone. *Brit. Med. Journ.*, 14 mars 1936, p. 527.
- FRÉMERY (P. DE), FREUD (J.) et LAQUEUR (E.). — Zur Messmethod von männlichen Hormon. *Pflügers Arch.*, 225, 1930, p. 740.
- FREUD (J.). — Ueber die männlichen Geschlechtsmerkmale, der Leghornhüner besonders über den Kamm als Grundlage eines Testobjektes für die Eichung des männlichen Hormons. *Pflügers Arch.*, 228, 1931, p. 1.

- FREUD (J.), FRÉMERY (P. DE) et LAQUEUR (E.). — Eichung des männlichen Hormons mit Hilfe der Kammwachstumsreaktion. *Pflügers Arch.*, 229, 1932, p. 762.
- FREUD (J.), DINGEMANSE (E.) et POLAK (J.). — *Acta Brevia Neerl.*, 5, 1935, p. 179.
- FUNK (C.), HANOW (B.) et LEYWA (A.). — The male hormone. *Proceedings Soc. Exper. Biol. and Med.*, 26, 1928, p. 325 et *Am. Journ. of Physiol.*, 92, 1930, p. 440.
- GOLDSCHMIDT et STREBER. — Action du Perandren, propionate de testostérone synthétique sur les testicules et les caractères sexuels secondaires des rats mâles impubères. *Klin. Woch.*, n° 28, 10 juill. 1937, p. 998.
- GLEYS (P.). — Loi d'action de l'hormone mâle de l'urine. *C. R. Société de Biologie*, 119, 1935, p. 921.
- GALLAGHER (T. F.) et KOCH (F. C.). — The quantitative assay for the testicular hormone by the comgrowth reaction. *Journ. of Pharm. and Exp. Ther.*, t. 40, 1930, p. 327.
- KORENCHEWSKY (V.), DENNISON (M.) et HALL (K.). — Comparaison de l'activité du propionate de testostérone et de la testostérone sur le rat mâle. *Bioch. J.*, 31, 780, 785, mai 1937.
- KORENCHEWSKY (V.), DENNISON (M.) et ELDRIDGE (M.). — Prolonged treatment of castrated and ovariectomised rats with testosterone propionate. *Bioc. J.*, 731, 457-485, march 1937.
- LAQUEUR (E.), LAQUEUR (K.), DAVID (E.), DINGEMANSE (E.) et FREUD (J.). — Über mannliches Hormon Unterschied von Androsteron aus Harn und Testosteron aus Testes. *Acta Brev. Neer.*, t. 5, p. 84, 1935.
- LESNÉ et LAUNAY. — *Soc. de Péd.*, séance 19 janv. 1937, p. 45.
- LÖWE et VOSS. — *Akad. Anzeiger*, n° 20, 1929.
- Mc GEE (L. C.). — Effect of injection of lipid fraction of bull testicle in capons. *Proc. Inst. Med.*, 6, 1927, p. 242.
- Mc GEE (L. C.), JUHN (M.) et DOMM (L. V.). — The development of secondary sex characters in capons by injection of extracts of bull testes. *Amer. Journ. Physiol.*, 87, 1928, p. 406.
- Mc EUEN (C. S.). — Rôle de l'hypophyse dans les effets de la testostérone sur la glande mammaire. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, mars 1937, vol. 36, n° 2, p. 213.

- MC EUEN (C. S.), SELYE (H.) et COLLIP (J. B.). — Effet de la testostérone sur la croissance somatique.
- MIESCHER, WETTSTEIN et TSCHOPP. — Activation des hormones mâles. *Bioch. Journ.*, t. 30, 1936, p. 1970 ; t. 30, 1936, p. 1977.
- MIESCHER (K.), WETTSTEIN (A.) et TSCHOPP (E.). — Les activateurs des hormones sexuelles mâles. *Schwz. Med. Wochschr.*, t. 66, p. 310, 28 mars 1936.
- Sur les esters hautement actifs de la testostérone. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1936, p. 763, t. 36.
- MOORE (C. R.), GALLAGHER (T. F.) et KOCH (F. C.). — The effects of testes in correcting the castrated condition in the fowl and in the mammal. *Endocrinology*, 13, 1929, p. 367.
- NELSON et GALLAGHER. — *Science*, 1936, t. 84, p. 230.
- NELSON (W. D.). — *Anatom. Record*, 1937, 67, 110 et 67, 36 sup.
- PARKES (W. D.). — Increasing the effectiveness of testosterone. *Lancet*, 223, 1936, p. 674.
- PAULIN (G.). — Thèse Paris, 1937.
- PÉZARD (A.). — Die Bestimmung der Geschlechtsfunktion bei den Hühnern. *Erg. Physiol.*, 27, 1928, p. 552.
- RIDDLE et DOTTI. — Blood calcium in relation to Anterior Pituitary and sex Hormon. *Science*, 84, 557, 18 dec. 1936.
- ROUSSEL. — L'acétate de testostérone ; hormone testiculaire synthétique. *Bull. Ac. Méd.*, t. 115, n° 11, p. 458, 1936.
- ROBSON (J.). — Inhibition of œstrus and of vaginal response to œstrone by testostérone. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 35-49, oct. 1936.
- Action de la testostérone sur la lactation.
- ROY (D. MC CULLAGH et STIMMEL (B. F.). — Comparaison de l'action de quelques stéroïdes androgènes. *Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med.*, vol. 36, p. 337, 1937.
- RUZICKA (L.), GOLDBERG (M. W.) et BRÜNGGER (H.). — Zur Kenntnis der Sexualhormone I Ueber die Gewinnung von 3-chlor und 3 oxydätiö allocholanone. 17. Synthese einer Verbindung von den Eigenschaften des Testikelhormons. *Helvetica Chimia Acta*, 17, 1934, p. 1389.
- RUZICKA (L.), GOLDBERG (M. W.), MEYER (J.), BRÜNGGER (H.) et EICHENBERGER (E.). — Zur Kenntnis der Sexualhormone II Ueber die Synthese des Testikelhormons (An-

- drostéron) und stereoisomerer desselben durch Abban hydrierter Sterine. *Helv. Chim. Acta*, 18, 1935, p. 1264.
- RUZICKA. — Action des esters de testostérone. *Helv. Chim. Acta*, 1936.
- Les Hormones mâles in Régulations Hormonales. Paris. 1937.
- SIMONNET. — Thèse Paris, 1936.
- TSCHOPP (E.). — Untersuchungen über die Wirkung der männlichen Sexualhormone und ihrer derivate. *Arch. inter. de Pharm. et de Thérap.*, t. 52, p. 381, 1936.
- TSCHERNING (K.). — Zur Biochemie des Testikelhormons. *Ergeb. Physiol.*, t. 35, p. 1933, p. 301.
- VILLARET (M.), JUSTIN BESANÇON (L.) et RUBENS-DUVAL (A.). — Remarques sur les effets du propionate de testostérone dans un cas d'eunuchisme post-pubère. *Soc. de Biol.*, t. 127, n° 7, p. 599, 1938.
- WALSH (EV.), CUYLER (W. K.) et MC CULLAGH (D. R.). — *Am. J. of Physiol.*, t. 107, p. 508, 1934.
- WARREN, NELSON et MERCKEL. — Effet des substances androgènes chez la rate. *Proc. of Soc. Exp. Biol. and Med.*, V 36, n° 5, juin 1935, p. 823.
- WOLFE (J. M.) et HAMILTON (J. B.). — Réponse de l'antéhypophyse du rat impubère castré à l'action de la testostérone et de ses dérivés.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	11
I. — Historique	13
II. — Recherches chimiques relatives à l'hormone mâle	20
III. — Hormone testiculaire testostérone. Hormone urinaire androstérone	27
IV. — Testostérone et esters de testostérone	31
V. — Testostérone et substances activantes	35
VI. — Recherches expérimentales	40
A. Bases expérimentales relatives à l'action de la testostérone sur l'appareil génital du rat mâle	
I. — Action de l'acétate de testostérone injecté seul sur le tractus génital du rat	41
II. — Association. Acétate de testostérone et Mitosine sérique	44
B. — Bases expérimentales relatives à l'action de la testostérone sur l'antéhypophyse de la rate castrée	47
VII. — Comparaison des résultats que nous avons obtenus avec ceux des autres expérimentateurs	56
VIII. — Utilisation de la testostérone en gynécologie	61
IX. — Utilisation de la testostérone en pédiatrie. Développement de l'appareil génital du jeune garçon dans le syndrome adiposo génital	90
X. — Conclusions	110
Bibliographie	113

2799. — Imp. Jouve et Cie, 15, rue Racine Paris. — 6-1938





